

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 October 2000 (20.10.00)	
International application No. PCT/DE00/00693	Applicant's or agent's file reference B 1824 Wd
International filing date (day/month/year) 01 March 2000 (01.03.00)	Priority date (day/month/year) 03 March 1999 (03.03.99)
Applicant BEYREUTHER, Konrad et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
22 September 2000 (22.09.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p>Henrik Nyberg</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

PCT**ANTRAG**

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmelder auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmelders und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen)

B 1824 Wd

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Kupferagonist, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-AB-Peptids ausübt

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BEYREUTHER, Konrad
Ludolf-Krehl-Straße 25
D-69120 Heidelberg

☒ Diese Person ist
gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MULTHAUP, Gerd
Fritz von Briesen Straße 16
D-69151 Dilsberg

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen
angekreuzt, so sind die nachstehenden
Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Andrea Schübler

HUBER & SCHÜSSLER
Patentanwälte · Patent Attorneys
Truderinger Straße 246 · 81825 München
Tel. 089/42 72 47 48 · Fax 089/42 72 47 49

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Blatt Nr. 2

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MASTERS, Colin L.
171 Gold Str.
Clifton Hill, Victoria 3068
Australien

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

AU

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AU

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. 3

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GN Guinea | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | Indien |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | Grenada |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmelderamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Blatt Nr. 4

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 3. März 1999	199 09 357.1	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☒ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) 1 bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA)
(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

ISA / EPA

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:

Antrag : 4

Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 19

Ansprüche : 3

Zusammenfassung : 1

Zeichnungen : 6

Sequenzprotokollteil der Beschreibung :

Blattzahl insgesamt : 33

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
- ☐ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
- ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
- ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
- ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
- ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
- ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
- ☐ Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerisierter Form
- ☒ Sonstige (einzeln auflisten): Scheck

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

A. Schüssler
Dr. Andrea Schüssler
Patentanwältin

München, 1.3.2000

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

1. März 2000

Unser Zeichen: B 1824 - sch / wd

Kupferagonist, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt

Die vorliegende Erfindung betrifft Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursorproteins (APP) binden und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben, das an der Entstehung der Alzheimer Krankheit beteiligt ist. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner diese Kupferagonisten enthaltende Arzneimittel zur Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung auch Verfahren zur Identifizierung von Kupferagonisten mit der für die erfindungsgemäßen Zwecke gewünschten Wirkung.

Das β -Amyloidpeptid (β A4, A β), der prinzipielle Bestandteil seniler Plaques und das zerebrovaskuläre Amyloid der Alzheimer Krankheit, entstehen durch aufeinanderfolgende proteolytische Spaltungen mit β -Secretase und γ -Secretase aus dem größeren integralen Membran-Amyloid-Precursorprotein (APP), dessen hauptsächliche Isoformen 695 (APP695), 751 (APP751) oder 770 (APP770) Aminosäuren enthalten (Hardy, J., Trends Neurosci 20, S. 154-159 (1997)). Die APP-Prozessierung innerhalb der A β -Domäne durch die α -Secretase verhindert die Amyloidbildung und führt zur Freisetzung des p3-Peptids, das die A β -Reste 17-40/42 enthält (Figur 1). Die Spaltung von APP mit der α -Secretase oder β -Secretase erzeugt lösliche APP-Fragmente (sAPP α und sAPP β), die die APP-Ektodomänen darstellen, die in den extrazellulären Raum abgegeben werden.

Die physiologische Rolle von APP ist zwar nicht bekannt, APP teilt jedoch einige Merkmale mit Zelladhäsionsmolekülen und an der Wundheilung beteiligten Molekülen. Dazu zählen beispielsweise die Bindungsstellen von APP für Heparinsulfat, Kollagen, Laminin, Proteasen, Lektine und Metallionen.

Die bisherigen Versuche der Behandlung der Alzheimer Krankheit

1. März 2000

2

bestanden darin, die Bildung des Amyloid-A β -Peptids durch die Verabreichung von Verbindungen zu blockieren, die die bisher nicht identifizierte β -Secretase oder γ -Secretase blockieren (Hooper et al., Biochem. J. 321, S. 265 - 279 (1997)). Allerdings führt die Hemmung dieser Proteasen zu unerwünschten Nebenwirkungen, da diese Proteasen an der Prozessierung verschiedener Transmembranproteine beteiligt sind. Bisher konzentrierte sich die Behandlung der Alzheimer Krankheit- und anderer Demenzformen auf die Verbesserung der Stoffwechselvorgänge im Gehirn und die Substitution bestimmter defizitärer Neurotransmitter oder auf die Hemmung der die Krankheit begleitenden Entzündungsprozesse. Diese Medikamente differenzieren aber nicht zwischen den verschiedenen Demenzformen, sondern zielen auf die bei allen Demenzen zu beobachtenden, sekundären Begleiterscheinungen.

Somit liegt der vorliegenden Erfindung das technische Problem zugrunde, Mittel bereitzustellen, die für eine Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit von Nutzen sind.

Die Lösung dieses technischen Problems wurde durch die Bereitstellung der in den Patentansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen erreicht.

Es wurde herausgefunden, daß APP an zwei definierten Stellen spezifisch mit Zn(II) und Cu(II) interagiert. Die Bindung von Cu(II) führt zu einer Oxidation von zwei Cysteinen von APP, was zu der Bildung eines zusätzlichen Cystins führt. Eines der zwei dadurch erzeugten Elektronen reduziert das gebundene Kupfer(II) zu Kupfer(I); das Schicksal des anderen Elektrons ist jedoch bisher nicht geklärt.

Es zeigte sich nun, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen zu einer Steigerung der Freisetzung der APP-Produkte des α -sekretorischen Stoffwechselwegs (sAPP α und p3) und einer Abnahme der Freisetzung der Produkte des β -sekretorischen Stoffwechselwegs (p35 und des an der Alzheimer Krankheit beteiligten A β) bewirkt. Somit kann die Alzheimer

1. März 2000

3

Krankheit wirksam und spezifisch dadurch verhindert oder behandelt werden, daß Verbindungen verabreicht werden, die als Kupferagonisten wirken, d.h., an die Kupferbindungsstelle von APP binden und/oder dessen physiologische Wirkung nachahmen können, d.h., die Bildung des Amyloid-A β -Peptids verringern oder verhindern können. Da bei der Kupferbindung durch APP auch sehr toxische Cu(I)-Ionen erzeugt werden, verfügen diese agonistisch wirkenden Moleküle über die zusätzliche Eigenschaft, die Zellen vor einer Schädigung durch die Cu(II)-Bindung von APP zu bewahren und somit die Bildung von reaktiven, durch Kupfer und Wasserstoffperoxid erzeugten Sauerstoffformen verhindern zu können.

Somit betrifft eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung einen Kupferagonisten, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er an die Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursorproteins (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringert oder verhindert.

Der hier verwendete Ausdruck "Kupferagonist" betrifft jede Substanz, beispielsweise eine anorganische oder organische Verbindung, die an die Kupferbindungsstelle von APP binden kann und/oder die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringern oder verhindern kann. Bevorzugte Kupferagonisten sind divalente Metallionen, die in physiologisch hohen Konzentrationen mit Kupfer um die Bindungsstelle am APP-Molekül konkurrieren können, z.B. 20-200 mM Mg(II), bevorzugt 100 mM Mg(II); 20-200 mM Ca(II), bevorzugt 100 mM Ca(II); 0,05-20 mM Zn(II), bevorzugt 100 μ M-1 mM Zn(II) etc.. Weitere bevorzugte Kupferagonisten sind Oligopeptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide oder Nukleotidanaloga, die hauptsächlich über ihre dreidimensionale Struktur Kupfer nachahmen und gemäß Schlüssel-Schloss-Prinzip an die Kupferbindungsstelle binden. Die Oligopeptide können in einer bevorzugten Ausführungsform auch eine der Kupferbindungsstelle entsprechende Sequenz enthalten und diese dadurch besetzen. Weitere bevorzugte Kupferagonisten werden erhalten aus käuflichen chemischen Substanzbibliotheken oder sind neue chemische Verbindungen

1. März 2000

4

(Kombinationschemie) oder niedermolekulare Naturstoffe isoliert aus Mikroorganismen bzw. Pflanzen. Auch diese Verbindungen wirken über ihre dreidimensionale Struktur, die die Eigenschaften und Größe von Kupfer nachahmen ohne dessen negative Eigenschaften zu haben.

Die Wirkung als Kupferagonist beruht also bevorzugt darauf, daß die Substanz spezifisch und mit einer höheren Affinität als Kupferionen an die Cu-Bindungsstelle des APP bindet oder spezifisch an den Sequenzbereich von APP bindet, der für die Kupferbindung verantwortlich ist und dort (sterisch) eine weitere Bindung von Kupfer verhindert bzw. die Kupferionen von dort verdrängt. Kupferagonisten sind solche kompetitiv (für die Kupferbindungsstelle) und nicht-kompetitiv bindenden Liganden, die die physiologische Wirkung von Kupfer nachahmen können. Kupferagonisten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind auch solche Substanzen, die nicht an die Kupferbindungsstelle binden, aber z.B. die Konformation von APP stabilisieren, die für den Kupfer-APP-Komplex charakteristisch ist, d.h. die physiologische Wirkung von Kupfer an anderen Bindungsstellen (außerhalb der direkten Kupferbindungsstelle) nachahmen können.

Der hier verwendete Ausdruck "Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringern oder verhindern" bezieht sich auf eine Wirkung des Kupferagonisten, die als ausreichend bezeichnet werden kann, um eine präventive oder therapeutische Wirkung hinsichtlich der Alzheimer Krankheit zu erzielen.

Der Fachmann ist in der Lage, gemäß üblicher, auf dem Fachgebiet gebräuchlichen Verfahren Stoffe mit der vorstehend beschriebenen Wirkung als Kupferagonisten zu identifizieren und herzustellen. Bei nicht-natürlichen Agonisten (z.B. kleine, organisch-chemische synthetisierte Substanzen, die als sog. Bibliotheken vorliegen), Oligonukleotiden, Oligopeptiden und Nukleotidanaloga erfolgt die Synthese nach den üblichen Verfahren, die dem Fachmann hinreichend bekannt sind. Die Identifizierung der Substanzen als mögliche Agonisten kann

1. März 2000

5

über die Affinitätschromatografie erfolgen, z.B. mit der "BIAcore-Technik". Dabei werden vorstehend genannte Verbindungen auf eine Bindung an APP getestet, insbesondere an die Domäne des APP, die die Kupferbindungsstelle beinhaltet. Anschließend werden die identifizierten Liganden auf einen Effekt auf die APP-Prozessierung im Zellkultursystem getestet, z.B. mittels Kompetitionsassays mit geeigneten Antikörpern. Darüber hinaus kann der Fachmann ebenfalls mittels üblicher Verfahren, beispielsweise analog den in den Beispielen 4 und 5 beschriebenen Verfahren testen, ob die identifizierten Agonisten für den Patienten verträglich sind und ggf. eine Dosis-Wirkungskurve aufstellen. Das erfindungsgemäße Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, ist deshalb durch folgende Schritte gekennzeichnet:

- (a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit verschiedenen Konzentrationen einer Verbindung, die potentiell die obige Wirkung hat,
- (b) Nachweis einer Abnahme des A β -Proteins.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Verfahren durch folgende Schritte gekennzeichnet:

- (a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit einer sich in Lösung befindenden oder immobilisierten Substanzbibliothek bzw. mit niedermolekularen Substanzen aus Mikroorganismen und/oder Pflanzen,

1. März 2000

6

- (b) bei Verwendung einer sich in Lösung befindenden Substanzbibliothek oder flüssigen niedermolekularen Substanzen Immunpräzipitation des Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplexes aus der Lösung mit Antikörpern, die für APP oder das Fragment davon spezifisch sind oder bei Verwendung einer immobilisierten Substanzbibliothek Freisetzung des Liganden aus dem Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplex durch Zugabe von Kupfersalzen,
- (c) Identifikation des Liganden, und
- (d) Selektion von Liganden, die durch kompetitive oder nicht-kompetitive Bindung an die Kupferbindungsstelle von APP oder an anderen Stellen von APP eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben, wobei wahlweise Schritt (d) auch vor Schritt (c) erfolgen kann.

Unter einem "Ligand" ist erfindungsgemäß jede Substanz zu verstehen, die im Rahmen des obigen Verfahrens mit der Kupferbindungsstelle oder anderen Stellen von APP eine Bindung eingeht.

Die oben erwähnten Antikörper sind beispielsweise monoklonale oder polyklonale Antiseren, die APP erkennen und sich für eine Immunpräzipitation eignen. Sie sind käuflich zu erwerben, z.B. Fa. Boehringer Mannheim, Fa. Dianova, Fa. Sigma. Weitere geeignete Antikörper, die sich zum Nachweis von APP, APP-Komplexen und von A β 40 (Isoform von A β mit 40 Aminosäuren; s. Fig. 1) bzw. A β 42 (Isoform von A β mit 42 Aminosäuren, s. Fig. 1) eignen, sind in Ida et al., J. Biol. Chem 271, S. 22908-22914 (1996) sowie Weidemann et al., Cell 57, S. 155-126 (1989) beschrieben.

Als Substanzbibliotheken werden Sammlungen von organisch-chemischen Verbindungen benutzt, die aufgrund einer Zufallssynthese um "lead"-Substanzen entstanden sind. Diese Bibliotheken können käuflich erworben werden (z.B. Fa. Morphosys, München; Fa. Analytik, Berlin) oder von

1. März 2000

7

chemischen Labors in Kooperation hergestellt werden (z.B. neue chemische Verbindungen mit Kombinationschemie). Niedermolekulare Substanzen aus Mikroorganismen und Pflanzen können mit Hilfe der BIAcore-Technik isoliert werden.

Das Inkontaktbringen geschieht entweder in Lösung oder mit immobilisiertem APP bzw. Fragmenten von APP. Die gebildeten Komplexe werden aus der Lösung mit Hilfe von Antikörpern präzipitiert und anschließend durch Fluoreszenz, Radioaktivität oder analytische Verfahren, wie Massenspektroskopie, Gaschromatografie usw. nachgewiesen.

Ein geeignetes APP-Fragment wird bestimmt, indem man zunächst die Bindung der Testsubstanzen an das gesamte APP testet und anschließend nach und nach kürzere Fragmente testet, die dieselben Bindungseigenschaften besitzen wie das Molekül der vollen Länge.

Eine weitere Möglichkeit der Durchführung des Schrittes b) erfolgt mit Hilfe der Affinitätschromatografie, z.B. BIAcore, d.h. es werden entweder APP-Moleküle oder seine Liganden auf einer Trägeroberfläche immobilisiert. Danach wird das entsprechende Molekül auf diese Oberfläche injiziert und wenn eine Bindung stattgefunden hat, Kupfersalze injiziert, um die Bindung wieder zu lösen. Dieser Vorgang kann mit der Biosensor-Technik direkt verfolgt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Identifikationsverfahrens umfaßt Schritt (d) die Inkubation von stabil mit humanem APP695 transfizierten Säugerzellen mit dem aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern. Als Assays kommen dabei Immunpräzipitation mit anschließender SDS-Gelelektrophorese, ELISA und Immunpräzipitations-Western-Blot in Frage.

Alternativ kann dabei auch so vorgegangen werden, daß bei

1. März 2000

8

Schritt (d) der aus den Schritten (a) bis (c) erhaltene Ligand an transgene Mäuse, die das humane Amyloid-A β -Peptid exprimieren, verabreicht wird. Anschließend erfolgt die Gewinnung einer Probe aus dem ZNS oder dem Blut aus der Schwanzvene und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern (z.B. Fa. Dianova, Fa. Boehringer Mannheim, Fa. Sigma und eigene Antikörper [Ida et al., J. Biol. Chem, 271, S. 22908-22914, 1996]). Dieses alternative Verfahren stellt einen in-vivo Test der identifizierten Liganden dar. Dabei ist die Vorgehensweise (einschl. der benutzten Methoden) sehr ähnlich zu dem vorstehend beschriebenen Zellkulturexperiment. Anstatt die gebildeten APP-Fragmente im Zellkulturüberstand oder intrazellulär nachzuweisen, erfolgt der Nachweis dieser Fragmente bei Mäusen im Serum. Die Nachweisverfahren entsprechen denen des Zellkulturexperiments.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die den erfindungsgemäßen Kupferagonisten enthalten. Diese Arzneimittel enthalten gegebenenfalls zusätzlich einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Geeignete Träger und die Formulierung derartiger Arzneimittel sind dem Fachmann bekannt. Zu geeigneten Trägern zählen beispielsweise Phosphat-gepufferte Kochsalzlösungen, Wasser, Emulsionen, beispielsweise Öl/Wasser-Emulsionen, Netzmittel, sterile Lösungen etc. Die Verabreichung der Arzneimittel kann oral oder parenteral erfolgen. Zu den Verfahren für die parenterale Verabreichung gehören die topische, intra-arterielle, intramuskuläre, subkutane, intramedulläre, intrathekale, intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale oder intranasale Verabreichung. Die geeignete Dosierung wird von dem behandelnden Arzt bestimmt und hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von dem Alter, dem Geschlecht, dem Gewicht des Patienten, dem Stadium der Erkrankung, der Art der Verabreichung etc..

Somit betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung des vorstehend beschriebenen Kupferagonisten zur Herstellung

1. März 2000

9

eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figuren beschrieben, welche zeigen:

Fig.1: Prozessierung des Amyloid-Precursorproteins (APP770) zu A β , p3.5 und p3.

Einbuchstabencode; die weißen Buchstaben bezeichnen die Aminosäuresequenz von A β 1-40/42. Die ungefähre Lage der Epitope für die Antikörper ist unterhalb der Sequenz mit schwarzen Balken angegeben.

Fig.2: Immunpräzipitation von c-myc-getagtem APP695

Aus dem Lysat (myc-APP695) und dem konditionierten Medium (myc-sAPP695) des Wildtyps (a, CHO-K1) und aus Kupfer-resistenten CHO-Zellen (b, CHO-CUR3) wurde mit polyclonalen c-myc-Antikörpern 18/47 eine Immunpräzipitation vorgenommen. Die präzipitierten Proben wurden nach Transfer auf eine Nitrozellulosemembran mit dem monoklonalen APP-Antikörper 22C11 immungeblottet. Kontrolle: Medium ("mock/s") und Lysat ("mock/c") von "mock"-transfizierten Zellen

Fig.3: Immunpräzipitation von Holo-APP695 aus dem Lysat (a), löslichem APP695 (b) und A β und p3 aus dem Medium (d) von metabolisch markierten CUR3-Zellen mit anti-APP (22734/6; polyklonales Serum aus Kaninchen, das durch Immunisierung mit in Bakterien produziertem APP gewonnen wurde, s. Fig. 1) oder anti-A β (730; polyklonales Serum aus Kaninchen, das durch Immunisierung mit synthetisch hergestelltem A β 40-Peptid gewonnen wurde) nach vierstündiger Inkubation in der Gegenwart der Kupferchelatbildner Bathocuproin (BC) und D-Penicillamin (PEN) in normalem Medium (CM; Basalmedium-Kupfer enthaltend) oder in Medium, das die angegebenen Kupferkonzentrationen enthielt

Das Auftreten von sAPP695 als Dublette (b) bei höheren Kupferkonzentrationen beruht auf seinem unterschiedlichen Sialinsäure-Gehalt. Ein etwas über der A β -Bande laufendes

1. März 2000

10

Fragment (d) tritt bei geringen Kupferkonzentrationen auf und wird vermutlich durch Spaltung mit δ - und γ -Secretase erzeugt (siehe auch Figur 1). Die in diesem Experiment gemessenen relativen Mengen an cAPP (offene Dreiecke), sAPP (offene Quadrate) und gesamtem sezernierten Protein (schwarze Karos) wurden als Prozentsatz an Radioaktivität quantifiziert, der bei Basalmedium-Kupferkonzentrat in c) erhalten wurde; A β (offene Quadrate), p3 (offene Dreiecke) und sAPP (schwarze Karos; die von demselben Experiment wie in (c) stammenden Daten sind zum besseren Vergleich gezeigt) in (e). Die Daten entsprechen den Durchschnittswerten aus drei unabhängigen Experimenten. "0" μ M und "1" μ M Kupfer in (e) bezeichnen Inkubationsbedingungen für Kupferentzug (PEN/BC) und Kupfer im Basalmedium (CM; 0,8 μ M).

Fig.4: Immunpräzipitation von Holo-APP695 aus dem Lysat (a), löslichem APP695 (b) und A β und p3 aus dem Medium (d) von metabolisch markierten K1-Zellen mit anti-APP (22734/6) oder anti-A β (730) nach vierstündiger Inkubation in der Gegenwart der Kupferchelatbildner Bathocuproin (BC) und D-Penicillamin (PEN) in normalem Medium (CM; Basalmedium-Kupfer enthaltend) oder in Medium, das die angegebenen Kupferkonzentrationen enthielt, quantifiziert wie in Figur 3.

Der endogene Spiegel von sAPP751/770 ist in K1-Zellen höher als in CUR3-Zellen (siehe Figur 2) und wird auch durch die Kupferkonzentration beeinflusst und wurde daher quantifiziert. Die Daten stellen die Durchschnittswerte aus zwei unabhängigen Experimenten dar. Die in diesem Experiment gemessenen relativen Mengen an cAPP (offene Kreise), sAPP695 (offene Quadrate), sAPP751/770 (offene Dreiecke) und an gesamtem sezerniertem Protein (schwarze Karos) sind in c) quantifiziert. A β (offene Quadrate), p3 (offene Dreiecke) und sAPP695 (schwarze Karos; die Daten des gleichen wie in c) gezeigten Experiments in (e). "0" μ M und "1" μ M Kupfer in (e) bezeichnen Inkubationsbedingungen für Kupferentzug (PEN/BC) und Kupfer im Basalmedium (CM; 0,8 μ M). Ein etwas über der A β -Bande laufendes Fragment (d) tritt bei geringen Kupferkonzentrationen auf und wird vermutlich durch Spaltung

1. März 2000

11

mit δ - und γ -Secretase erzeugt (siehe auch Figur 1).

Fig. 5: Quantifizierung der relativen Spiegel an sAPP695, p3 und A β , die von konditioniertem Medium von CHO-K1-Zellen (a) und CHO-CUR3-Zellen (b) immunpräzipitiert wurden

Die Zunahme an sAPP695 (schwarze Karos) erreichte in K1-Zellen ein Maximum bei 10 μ M Cu(II) (a) und in CUR3-Zellen bei 50 μ M Cu(II) (b); danach erfolgte wieder eine Abnahme. Die Veränderung des sAPP-Spiegels (offene Dreiecke) trat im Vergleich zu den Veränderungen mit dem p3-Protein, das den Maximalspiegel bei etwas geringeren Cu(II)-dosierungen erreichte, später ein, was höchstwahrscheinlich durch die höhere Halbwertszeit im Vergleich zu sAPP bedingt ist. Im Gegensatz dazu stiegen die A β -Spiegel (schwarze Quadrate) in beiden Zelllinien bei Cu(II)-Konzentrationen unter dem Basalspiegel drastisch an. Der erste Datenpunkt wurde bei der basalen Kupferkonzentration ermittelt (0,8 μ M Cu(II)).

Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Beispiel 1: Allgemeine Verfahren

Zelllinien und Transfektionen

CHO-Zellen wurden mit einem c-myc-getaggttem APP695-Vektor (Peraus et al., J. Neurosci 17, S. 7714-7724 (1997)) oder mit dem Expressionsvektor (pcDNA3) mittels einer hocheffizienten Kalziumphosphat-Transfektion (Chen et al., Biotechniques 6, S. 632-638 (1988)) transfiziert. Die pSP65 (Fa. Invitrogen)-N-tag APP 695-DNA wurde in den Vektor pcDNA3 (Invitrogen/ITC Biotechnology, Heidelberg) unter Verwendung der SmaI- bzw. EcoRV-Clonierungsstellen cloniert. Die Transfektionseffizienz wurde mittels Immunpräzipitation von APP mit polyclonalem Kaninchen-anti-c-myc-Antikörper (18/47; erzeugt gegen die Aminosäuresequenz EQKLISEEDL der c-myc-Sequenz; von Eurogentec, Seraing, Belgien) und Immunblotts mittels dem monoclonalen Maus-Antikörper 22C11 (Boehringer Mannheim) in dem "ECL"-Nachweissystem (Amersham, Braunschweig) überprüft. Die parentalen CHO-K1-Zellen sowie die Kupfer-resistente

1. März 2000

12

Zellvariante CUR3 wurden bei 37°C in "Eagles"-Medium (BME) gezüchtet, dem 2 mM L-Glutamin, 0,1 mM Prolin, 20 mM HEPES und 10% fötales Kälberserum (Boehringer Ingelheim) zugesetzt waren. Die Grundkonzentration an Kupfer betrug 0,8 μ M. CUR3-Zellen wurden in einem Medium mit 200 μ M zugegebenem Kupfer gezüchtet.

Metabolische Markierung und Immunpräzipitation

Stabil transfizierte CHO-Zellen einer Kulturschale (60 mm) wurden mit 2 ml essentiellm Minimalmedium (MEM), das kein Methionin enthielt (Sigma, München) und mit 220 μ Ci [35 S]Methionin (Amersham, Braunschweig) und 5% N₂ supplementiert worden war, 4 Stunden behandelt. Das konditionierte Medium (CM) und die Zellen wurden geerntet und immunpräzipitiert. Zuvor wurden die Proteinkonzentrationen mittels eines "BioRad"-Proteinassays (Bradford et al., Anal. Biochem. 72, S. 248-254 (1976)) bestimmt oder die radioaktiv markierten Proteine wurden mit 10% Trichloressigsäure (TCA) präzipitiert und das eingebaute [35 S]Methionin gemessen (Beckman LS 6000IC). Die Zellen wurden in Extraktionspuffer lysiert, der 50 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,5), 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, 2% Triton X-100, 2% NP40, 10 μ g/ml Aprotinin und 10 μ g/ml Leupeptin enthielt. Zur Entfernung von Zelltrümmern wurden das Lysat und das Medium 10 Minuten bei 13.000 x g zentrifugiert und das Medium auf 25 mM Tris-HCl (pH-Wert 8,5), 1 mM PMSF, 10 μ g/ml Aprotinin, 10 μ g/ml Leupeptin, 0,5% Triton X-100 und 0,5% NP40 eingestellt. Die solubilisierten Proteine wurden in 100 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,5), 300 mM NaCl und 4 mM EDTA 1:2 verdünnt. Die Überstände wurden über Nacht bei 4°C mit APP-Antikörpern bei "end-over-end"-Rotation in einem Überkopfschüttler inkubiert. In einigen Experimenten wurden die erhaltenen Überstände im Anschluß daran mit A β -Antiserum analysiert. Immunkomplexe wurden mit Protein-A-Sepharose gewonnen und wie in (Weidemann et al., Cell 57, S. 115-126 (1989)) beschrieben analysiert.

Antikörper und Elektrophorese

Zum Nachweis von APP gegen rekombinantes Fd-APP770 gerichtete

1. März 2000

13

polyclonale Kaninchen-Antikörper (Antiserum 22734/6 gegen die Aminosäurereste 18-687 von APP770 oder Antiserum 23850/6 gegen die AAP-Aminosäurereste 18-491 (Figur 1) wurden zur Präzipitation 1:500 verdünnt. Die Antiseren wurden nach den dem Fachmann bekannten Standardmethoden im Labor hergestellt. Aß, p3.5 und p3 wurden von dem polyclonalen Antikörper 730 (Verdünnung 1:50; Aß, p3.5 und p3 wurden gleichermaßen präzipitiert) erkannt, der gegen ein synthetisches Peptid erzeugt worden war, das den Aß-Aminosäureresten 1-40 entsprach (Figur 1). Aß und seine Derivate wurden durch 10-20% Tris-Tricin-Polyacrylamidgele und APP durch 7% Tris-Glycin- bzw. 7% Tris-Tricin-Polyacrylamidgele aufgetrennt. Für Immunblotts wurden Zelleextrakte und extrazelluläres Medium mit 10% TCA präzipitiert, mit Azeton gewaschen und in Probenpuffer gelöst. Nach der Elektrophorese wurden die Gele wie in (Simons et al., J. Neurosci 16, S. 899-908 (1996)) beschrieben weiterverarbeitet und mit dem "Fuji-Bas-PhosphorImager"-System quantitativ ausgewertet. Die Daten wurden als Mittelwerte +/- Standardabweichung ausgedrückt und, falls nicht anders angegeben, repräsentieren diese das Ergebnis von mindestens zwei getrennten Versuchen.

Wirkstoffbehandlungen und LDH-Assay

Während des Markierungszeitraums wurden zu dem Zuchtmedium Kupfer- oder Zinkchlorid (Konzentrationen: 5 μM bis 200 μM) gegeben. D(-)-Penicillamin (PEN; Sigma), Bathocuproindisulfonat (BC; Aldrich) und 1,10-Phenanthrolin (PEN; Sigma) wurden zu dem Medium bis zu einer Endkonzentration von 100 μM (PEN und BC) bzw. 200 μM (PEN) gegeben. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde anhand des Laktatdehydrogenase(LDH)-Austritts in die Kultur gemessen (41). Der LDH-Austritt wurde als Enzymaktivität (Einheiten/Liter) nach 2 und 4 Stunden in dem Medium von 70% konfluenten Monolayern von CHO-Zellen in nach Dulbecco modifiziertem "Eagle"-Medium (DMEM) gemessen.

1. März 2000

14

Beispiel 2: APP-Expression in Zellen, die mit APP695 codierender cDNA transfiziert waren

Zur Untersuchung der Rolle von Kupfer auf die APP-Prozessierung bei abnehmenden Kupferkonzentrationen bzw. ansteigenden Kupferkonzentrationen (0 - 200 μ M) wurden die parentale CHO-K1-Zelllinie und die Kupfer-resistente CUR3-Zelllinie verwendet. CUR3-Zellen wurden zur Untersuchung der Rolle von intrazellulärem Kupfer auf die APP-Prozessierung verwendet. Im Vergleich zu CHO-K1-Zellen zeigen CUR3-Zellen geringere intrazelluläre Kupferkonzentrationen, was durch ein verstärktes Ausströmen von Kupfer als Folge einer um den Faktor 70 erhöhten Konzentration der "Menkes P-type ATPase copper efflux pump" (intrazelluläre Kupferpumpe/intrazelluläres Kupferexport-System) hervorgerufen wird.

Nach Transfektion von CHO-K1- und CUR3-Zellen mit cDNA, die APP695 mit einem N-terminalen c-myc-Epitop codierte (Figur 1), war APP-Expression mittels Immunpräzipitation mit polyclonalem c-myc-Antiserum und darauffolgenden Immunblotts mit dem monoclonalen Antikörper 22C11 leicht nachweisbar (Figur 2a,b). Der polyclonale c-myc-Antikörper immunpräzipitierte c-myc-getaggttes APP695 mit einem relativen MG von 105 kDa aus dem Zellysat (cAPP695) und dem konditionierten Medium (sAPP695). Entsprechend den Erwartungen konnte c-myc-APP695 weder in dem Lysat noch in dem Medium von Zellen, die nur mit pcDNA3 transfiziert worden waren, nachgewiesen werden.

Beispiel 3: Abnahme der A β -Konzentration in Abhängigkeit von ansteigenden Kupferkonzentrationen

Zur Untersuchung der Regulation des APP-Metabolismus durch Kupferionen wurden mit APP695 stabil transfizierte CHO-Zellen 4 Stunden mit 35 S-markiertem Methionin in Gegenwart von verschiedenen Kupferkonzentrationen markiert und nach Immunpräzipitation mit polyklonalen Antikörpern, die APP erkennen (22734/6) bzw. die A β und p3 erkennen (730) wurde die Sezernierung der APP-Ektodomäne, von A β und p3 gemessen. Zellysate von CUR3-Zellen zeigten eine Bande bei 105 kDa, die

1. März 2000

15

dem unreifen cAPP695-Holoprotein entspricht (Figur 3a). In konditioniertes Medium abgegebene APP695-Derivate wurden als Banden von 105 und 97,5 kDa (Figur 3b) nachgewiesen, wobei sich diese wahrscheinlich dadurch unterscheiden, daß die obere Bande einen höheren Gehalt an Sialinsäuren aufweist. Während des ganzen Experiments zeigten die Zelllinien keine verringerte Lebensfähigkeit.

Bei der Inkubation von CUR3-Zellen mit ansteigenden Kupferkonzentrationen stieg die Konzentration des APP-Holoproteins und von löslichem APP signifikant an. Im Vergleich zu dem Basalmedium wurde ein Maximum an sAPP mit 265% bei 50 μM Cu(II) erreicht, bevor eine allgemeine Produktion von sezernierten Proteinen induziert wurde (Figur 3c; Tabelle 1). Die Sezernierung von p3, dem C-terminalen Gegenstück zu sekretorischem APP, das durch Spaltung mit α -Secretase erzeugt wird, stieg zwischen 20 μM und 50 μM im Medium auf 270% an (Figur 3d; Tabelle 1). Die Immunpräzipitation der von dem A β -Bereich von APP stammenden radioaktiv markierten Peptide erfolgte mit dem Kaninchen-Antiserum 730, das A β (4,5 kDa), p3.5 (3,5 kDa) und p3 (3 kDa) erkennt (Figur 1). Ein Überschreiten einer Kupferkonzentration von 50 μM im Medium beeinflusste den allgemeinen Proteinmetabolismus und der Prozentsatz an cAPP war deutlich höher bei 550% (Figur 3c; Tabelle 1). Im Gegensatz dazu war die A β -Konzentration stark erniedrigt, bei 50 μM Kupfer waren lediglich 20% der Basalkonzentration vorhanden und über 100 μM war in CUR3-Zellen A β kaum nachweisbar (Figur 3d,e). Dies wurde auch für p3.5 ermittelt (Figur 3d), was die frühere Beobachtung bestätigt, daß p3.5 das Produkt eines alternativen β -Secretase-Stoffwechsels ist.

Tabelle 1: Modulation der APP-Prozessierung in CHO-Zellen*

	sAPP695c	APP695	p3	A β
CUR3 (50 μM Cu(II))	265	550	270	20
CUR3 (Cu(I)/Cu(II)Entzug)	77	205	50	100
K1 (10 μM Cu(II))	475	295	154	20
K1 (Cu(I)/Cu(II)Entzug)	170	190	171	100

1. März 2000

16

*[%] Zunahme/Abnahme im Vergleich zu Standardbedingungen

Beispiel 4: Stimulation der A β -Peptidproduktion durch Komplexbildung von Kupfer(I)-Ionen mit Bathocuproin bzw. der Kupfer(II)-Ionen durch Penicillamin

Die folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob cAPP, sAPP und nachfolgende Abbauprodukte durch einen Kupfermangel moduliert werden. Um zu untersuchen, ob Kupfer(II) für die APP-Expression und die Prozessierung erforderlich ist, wurde Kupfer(II) mittels des Kupfer(II)-Chelatbildners D-Penicillamin (PEN) und Kupfer(I) mittels des nicht Zell-permeablen Kupfer(I)-Chelatbildners Bathocuproindisulfonsäure entfernt. Es zeigte sich, daß die Produktion an A β und p3.5 nicht beeinflusst wurde, während allerdings die Konzentration von sAPP und p3 auf 77% bzw. 50% erniedrigt war (Figur 3d,e; Tabelle 1). Dies zeigt, daß die Kupfer(II)-induzierten Veränderungen auf einer spezifischen Modulation des APP-Metabolismus durch Kupfer beruhen.

Beispiel 5: Untersuchung der endogen exprimierten KPI enthaltenden APP751/770-Isoformen in CHO-K1-Zellen.

Die endogen exprimierten KPI (Protease-Inhibitor-domäne vom Kunitz-Typ, die durch alternatives Spleißen in APP751 und APP770 gebracht wird) enthaltenden Isoformen APP751/770 wurden in CHO-K1-Zellen durch Immunpräzipitation von mit [35 S]Methionin markierten Proteinen aus dem Zellsat und konditionierten Medien mit polyclonalem APP-Antiserum 22734 (Figur 1; Figur 4a,b) untersucht. Die Sezernierung von KPI-AAP entsprach der von c-myc-APP695 (Figur 4). Zwei Hauptbanden mit einem relativen Molekulargewicht von 130 kDa und 105 kDa entsprechen sAPP751/770 bzw. sAPP695. Letzteres konnte auch mit anti-c-myc-Antiserum präzipitiert werden. Bei Inkubation der CHO-K1-Zellen mit ansteigenden Kupferkonzentrationen

1. März 2000

17

stiegen die APP-Spiegel und p3-Spiegel signifikant (APP: cAPP auf 295%, sAPP695 auf 475% und sAPP751/770 auf 275% bei 10 μM Kupfer und p3 auf 154% bei 10 μM Kupfer; Figur 4a-e; Tabelle 1). Gleichzeitig verringerte sich die A β -Produktion dramatisch bis unter die Nachweisgrenze (Figur 4d,e). In Gegenwart von Kupferchelatbildnern betrugen die sAPP695-Sezernierung 170% (Figur 4b,c), die sAPP751/770-Sezernierung 190% (Figur 4b,c; Tabelle 1) und die p3-Sezernierung 171% (Figur 4d,e; Tabelle 1).

Weiter wurde der relative Spiegel an sAPP695, p3 und A β , die von konditioniertem Medium von CHO-K1-Zellen (a) und CHO-CUR3-Zellen (b) immunpräzipitiert wurden, quantifiziert. Das Ergebnis ist in Fig. 5 gezeigt. Die Zunahme an sAPP695 (schwarze Karos) erreichte in K1-Zellen ein Maximum bei 10 μM Cu(II) (a) und in CUR3-Zellen bei 50 μM Cu(II) (b); danach erfolgte wieder eine Abnahme. Die Veränderung des sAPP-Spiegels (offene Dreiecke) trat im Vergleich zu den Veränderungen mit dem p3-Protein, das den Maximalspiegel bei etwas geringeren Cu(II)-dosierungen erreichte, später ein, was höchstwahrscheinlich durch die höhere Halbwertszeit im Vergleich zu sAPP bedingt ist. Im Gegensatz dazu stiegen die A β -Spiegel (schwarze Quadrate) in beiden Zelllinien bei Cu(II)-Konzentrationen unter dem Basalspiegel drastisch an. Der erste Datenpunkt wurde bei der basalen Kupferkonzentration ermittelt (0,8 μM Cu(II)).

Beispiel 6: Identifizierung von Kupferagonisten für APP mit Inhibitorwirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids

Das Kupfer-bindende Peptid von APP und APLP2 (homologes Protein zum APP, das ebenso wie APP und APLP1 zur APP-Genfamilie gehört), APPN262 (eine künstlich erzeugte, C-terminal verkürzte Form von APP, das aus den N-terminalen 262 Resten des APP besteht) und weitere künstlich erzeugte APP-Formen, die sukzessive um einzelne Domänen vom C-Terminus verkürzt sind), die Kupferbindungsstelle tragenden Varianten von APP und APLP2 sowie Fragmente davon wurden mit einer

1. März 2000

18

unterschiedlichen Konzentration an Zn(II) in Kontakt gebracht. Die verwendeten Zn^{2+} -Konzentrationen betrugen 10 μM , 50 μM , 100 μM und 200 μM . Im Anschluß daran wurde untersucht, ab welcher Konzentration an Zn(II) die Freisetzung des A β -Peptids gehemmt werden kann. Dazu wurden folgende Versuche durchgeführt:

(1) CHO-Zellen, die stabil mit humanem APP695 transfiziert waren, wurden in MEM Medium mit den oben genannten Konzentrationen an Zn(II) (10 bis 200 μM in PBS) inkubiert. Als Kontrollen wurden auch CHO-Zellen mit Kupferionen (10 bis 50 μM in PBS) oder ohne jeden Zusatz inkubiert. Die Produktion von A β (Gesamt), A β 40 und A β 42 wurde qualitativ und quantitativ mit polyclonalen und monoclonalen Antikörpern bestimmt. Der Nachweis von APP, A β und p3 erfolgte nach biosynthetischer Markierung mit ^{35}S -Methionin wie folgt. Die stabil transfizierten CHO-Zellen, die wie oben erwähnt mit den jeweiligen Substanzen inkubiert wurden, wurden mit 220 μCi ^{35}S -Methionin für 4 Std. inkubiert. Konditioniertes Medium und Zellen wurden geerntet und die gelösten Proteine für die Immunpräzipitation eingesetzt. Zuvor wurden die Proteinkonzentrationen mit dem Protein-Nachweis-Kit der Fa. BioRad bestimmt und die Menge an eingebauter Radioaktivität über Szintillationszählung ermittelt. Die Zellen wurde in Extraktionspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, 2% Triton X-100, 2% NP40, 1 mM PMSF, 10 $\mu g/ml$ Aprotinin und 10 μg Leupeptin) lysiert. Zelltrümmer wurden für 10 Min. bei 13.000 x g abzentrifugiert und der Überstand auf 25 mM Tris-HCl, pH 8,5, 1 mM PMSF, 10 $\mu g/ml$ Aprotinin, 10 $\mu g/ml$ Leupeptin, 0,5% Triton X-100 und 0,5% NP40 eingestellt. Die Proteinlösung wurde 1:2 verdünnt mit 100 mM Tris-HCl, pH 7,5, 300 mM NaCl und 4 mM EDTA. Die Überstände wurden mit den oben genannten polyklonalen APP- und A β -Antikörpern über Nacht bei 4°C inkubiert, die gebildeten Immunkomplexe mit Protein A Sepharose isoliert und analysiert gemäß dem in Ida et al., J. Biol. Chem. 271, S. 22908-22914 beschriebenen Verfahren.

Es zeigte sich, daß mit einer Konzentration ab 50 μM Zn(II) die A β -Produktion dramatisch reduziert werden konnte. Eine

1. März 2000

19

erniedrigte Sezernierung von APP in CHO-K1-Zellen und in CUR3-Zellen zeigte sich bei den Zn(II)-Konzentrationen über 50 μM , mit einer um 60% verminderten A β -Produktion bei 50 μM Zn(II) für CUR3-Zellen (K1: 20%), 90% bei 100 μM Zn(II) (K1:305) und 99% bei 200 μM Zn(II) (K1: 60%). Über 200 μM Ca(II) war keine weitere Abnahme der A β -Produktion mehr zu verzeichnen, wobei hier die Nachweisgrenze erreicht wurde.

(2) Aus transgenen Mäusen, die das A β -Peptid mit der humanen Sequenz exprimierten, wurden primäre Neuronen isoliert und deren A β -Produktion wie unter (1) beschrieben bestimmt.

(3) Transgenen Mäuse (siehe (2)) wurden die oben genannten Zn(II)-Konzentrationen in PBS oral, i.v., i.p., s.c. und i.c. appliziert und die A β -Produktion wurde im ZNS und im Blut (das aus der Schwanzvene entnommen wurde) analog wie vorstehend unter (1) beschrieben bestimmt. Das aus der Schwanzvene der Mäuse gewonnene Serum (150-200 μl) wird mit PBS-Puffer auf 500 μl Volumen aufgefüllt und mit 5 μg monoklonalem Antikörper WO-2 (Ida et al., s.o.) und 20 μl einer 1:1 Suspension von Protein G-Sepharose über Nacht bei 4°C auf einem Überkopfschüttler inkubiert. Der resultierende Überstand wird anschließend mit polyklonalen Antikörpern (22734/6) gegen APP inkubiert und die Immunkomplexe wie vorstehend unter (1) beschrieben analysiert. Die A β -Immunkomplexe werden mit Hilfe 12-%iger Bis-Tricin Novex Gele entsprechend den Angaben des Herstellers aufgetrennt und der relevante Molekulargewichtsbereich nach der Übertragung der Proteine auf ein Nitrozellulosefilter (380 mA bei 4°C für 40 Minuten) mit dem monoklonalen Antikörper WO-2 mit der ECL-Technik gemäß Ida et al., s.o. analysiert. Auch hier war das Ergebnis, daß ab einer Konzentration von 50 μM Zn(II) eine Abnahme der A β -Produktion erzielt werden konnte.

1. März 2000

20

Patentansprüche

1. Kupferagonist, dadurch gekennzeichnet, daß er an die Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringert oder verhindert.
2. Kupferagonist nach Anspruch 1, wobei es sich um divalente Metallionen, Oligopeptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide, Nukleotidanaloga, chemische Substanzbibliotheken oder niedermolekulare Naturstoffe aus Mikroorganismen bzw. Pflanzen handelt.
3. Arzneimittel, die den Kupferagonisten nach Anspruch 1 oder 2, gegebenenfalls in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.
4. Verwendung des Kupferagonisten nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit.
5. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:
 - (a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit verschiedenen Konzentrationen einer Verbindung, die potentiell die obige Wirkung hat,
 - (b) Nachweis einer Abnahme des A β -Proteins.
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei der Nachweis der Abnahme des A β -Proteins mittels ELISA oder Immunpräzipitation aus Zellkultursystemen erfolgt.
7. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der

1. März 2000

21

an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:

- (a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit einer sich in Lösung befindenden oder immobilisierten Substanzbibliothek bzw. mit niedermolekularen Substanzen aus Mikroorganismen und/oder Pflanzen,
 - (b) bei Verwendung einer sich in Lösung befindenden Substanzbibliothek oder flüssigen niedermolekularen Substanzen Immunpräzipitation des kompetitiven oder nicht-kompetitiven Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplexes aus der Lösung mit Antikörpern, die für APP oder das Fragment davon spezifisch sind oder bei Verwendung einer immobilisierten Substanzbibliothek Freisetzung des Liganden aus dem Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplex durch Zugabe von Kupfersalzen,
 - (c) Identifikation des Liganden, und
 - (d) Selektion von Liganden, die nach Bindung an die Kupferbindungsstelle von APP eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben, wobei wahlweise Schritt (d) auch vor Schritt (c) erfolgen kann.
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei Schritt (d) die Inkubation von stabil mit humanem APP695 transfizierten Säugerzellen mit dem aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern umfaßt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, wobei Schritt (d) die Verabreichung des aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden an transgene Säuger, die das humane Amyloid-A β -Peptid exprimieren, umfaßt, die Gewinnung einer Probe aus dem ZNS oder dem Blut und die Bestimmung

1. März 2000

22

der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen
oder monoclonalen Antikörpern.

1. März 2000

23

Zusammenfassung

Kupferagonist, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt.

Beschrieben werden Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle von APP binden und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben, das an der Entstehung der Alzheimer Krankheit beteiligt ist. Außerdem werden diese Kupferagonisten enthaltende Arzneimittel bzw. die Verwendung der Kupferagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer Krankheit beschrieben und schließlich noch ein Verfahren zur Identifizierung von Kupferagonisten mit der für die erfindungsgemäßen Zwecke gewünschten Wirkung.

Schematic representation of the APP770 protein structure. The diagram shows the N-terminus (N) on the left and the C-terminus (C) on the right. A black box labeled 'Aβ' indicates the amyloid-beta region. Above the main structure, a detailed view of the Aβ sequence is shown: 'TNIKTEEISEVKM' followed by a black box containing 'DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV' and ending with 'ITV'. Above this sequence, Greek letters indicate beta-strands: δ, β, β, α, and γ. To the right of the Aβ sequence, labels 'p3', 'p3.5', and 'Aβ 40/42' are present. Below the main structure, a scale bar indicates positions 22C11, 23850/6, 22734/8, and 730.

Figure 1 shows two Western blot panels, (a) and (b), illustrating the expression of myc-APP⁶⁹⁵ and myc-sAPP⁶⁹⁵ in CHO-K1 and CHO-CUR3 cells, respectively. The blots are probed with anti-myc antibody. Molecular weight markers are indicated on the left of each panel: 193 kDa, 112 kDa, and 86 kDa.

Panel (a): CHO-K1 cells

- lanes:** myc-APP⁶⁹⁵ mock/c, myc-sAPP⁶⁹⁵ mock/s
- bands:** Strong bands are visible at approximately 112 kDa in both lanes, indicating successful expression of the myc-tagged proteins.

Panel (b): CHO-CUR3 cells

- lanes:** myc-APP⁶⁹⁵ mock/c, myc-sAPP⁶⁹⁵ mock/s
- bands:** Strong bands are visible at approximately 112 kDa in both lanes, indicating successful expression of the myc-tagged proteins.

Fig. 2

2/6

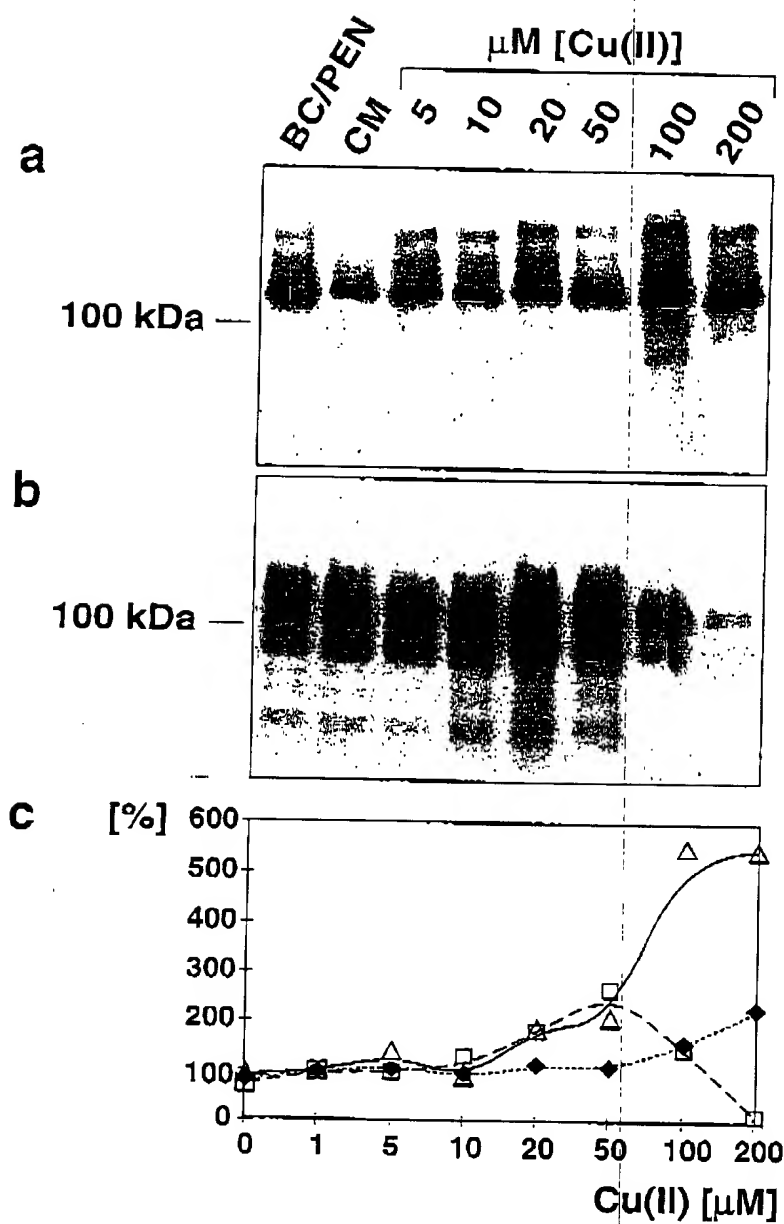


Fig. 3

3/6

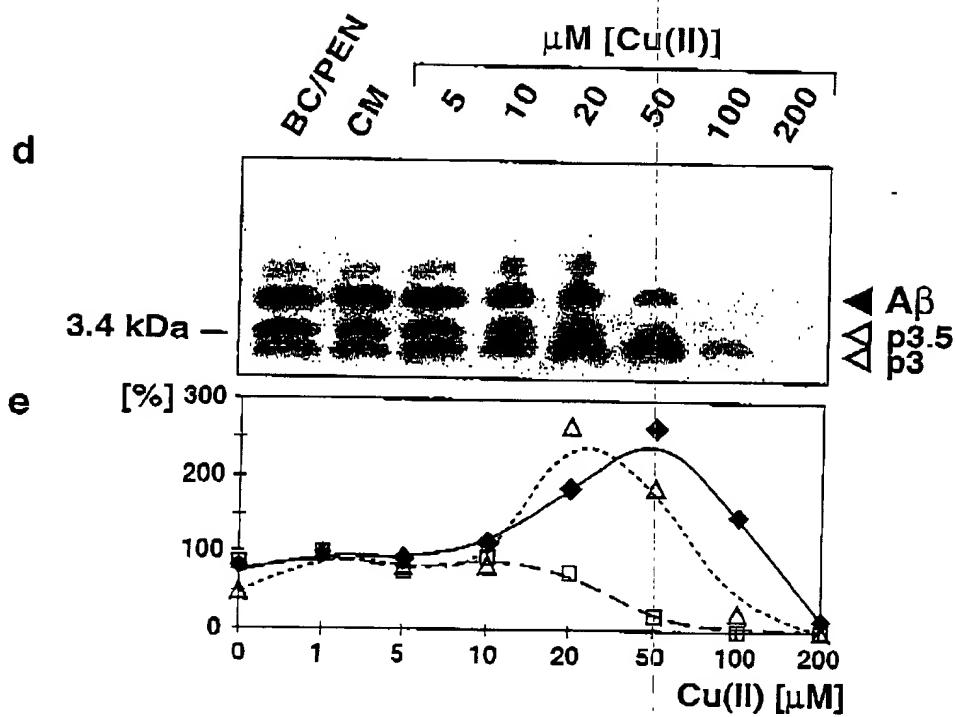


Fig. 3 (Forts.)

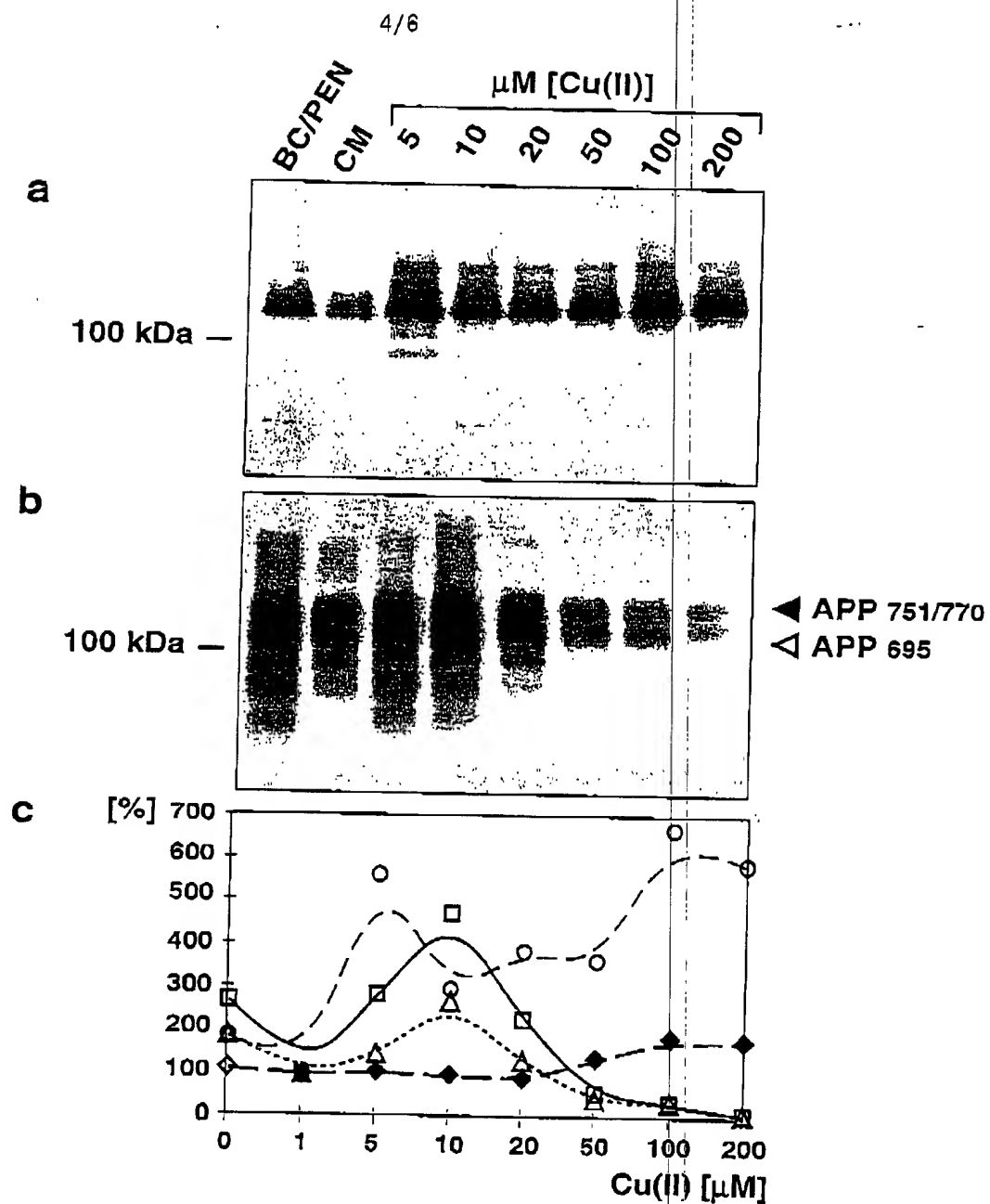


Fig. 4

5/6

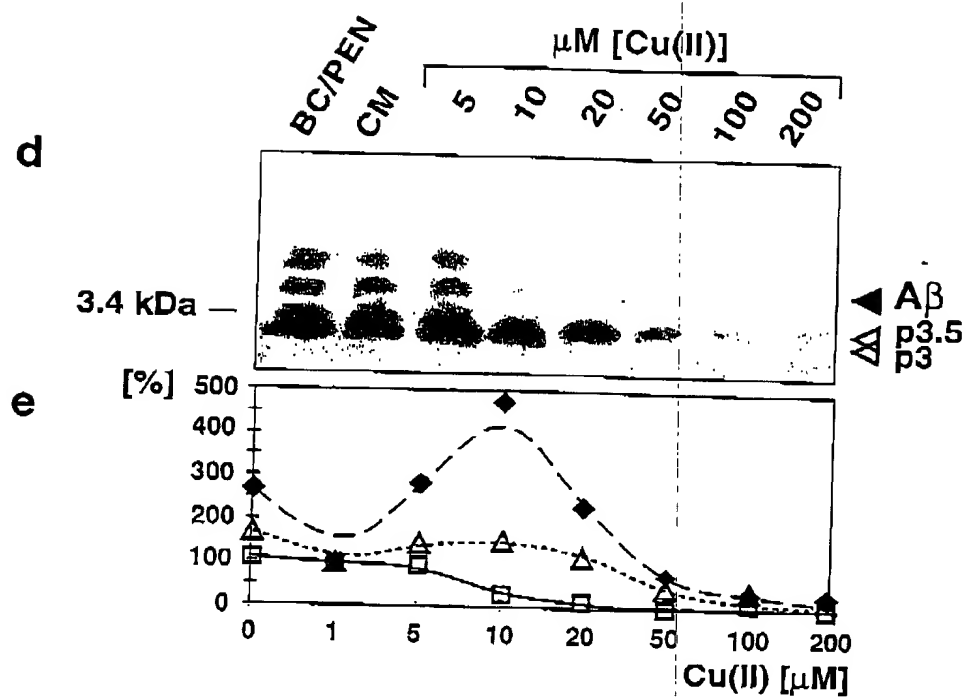
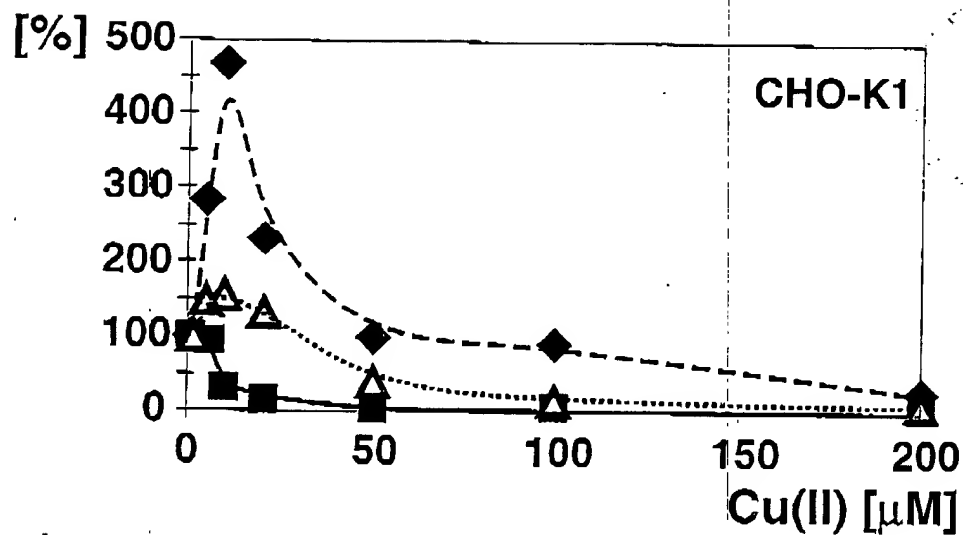


Fig. 4 (Forts.)

6/6

a



b

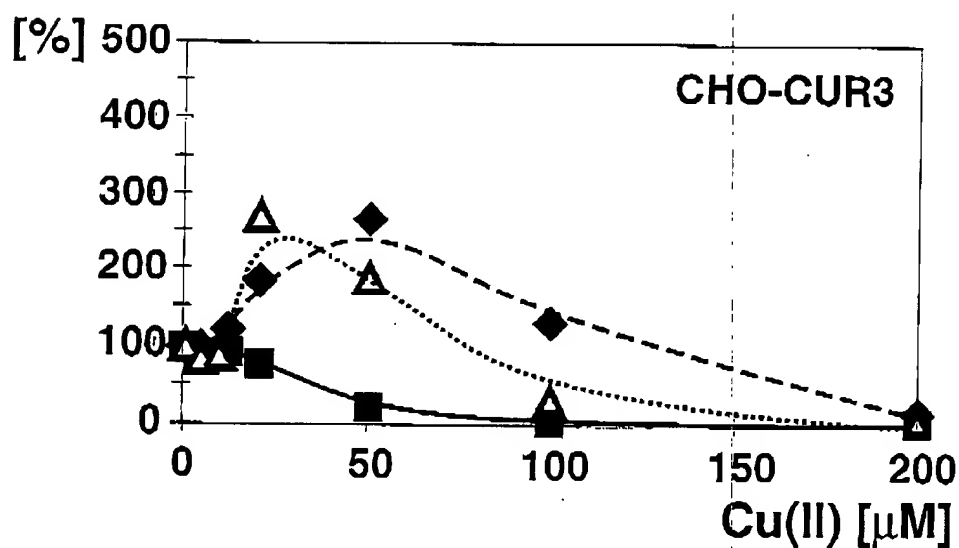


Fig. 5

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA		Eingangsdatum des ANTRAGS	
Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG			Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
			B 1824 / st
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühesten) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr)	
PCT/DE00/00693	01. März 2000	03. März 1999	
Bezeichnung der Erfindung Kupferagonist, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-AB-Peptids ausübt.			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)			Telefon:
BEYREUTHER, Konrad Ludolf-Krehl-Str. 25 69120 Heidelberg DE			Telefax:
			Fernschreiber:
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
DE		DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)			
MULTHAUP, Gerd Fritz von Briesen Str. 16 69151 Dilsberg			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
DE		DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)			
MASTERS, Colin L. 171 Gold Street Clifton Hill, Victoria 3068			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
AU		AU	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Blatt Nr. 2

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE00/00693

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

- Die folgende Person ist ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter
- und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
- ☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
- ☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

SCHÜBLER, Andrea, Dr.
Patentanwälte Huber & Schübler
Truderinger Str. 246
81825 München

Telefonnr.:

089/42 72 47 48

Telefaxnr.:

089/42 72 47 49

Fernschreibnr.:

- ☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BETREFFEND ÄNDERUNGEN

Der Anmelder wünscht, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde*

- i) ☒ die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung aufnimmt.
- ii) ☐ die Änderungen nach Artikel 34
- ☐ der Beschreibung (Änderungen liegen bei)
- ☐ der Ansprüche (Änderungen liegen bei)
- ☐ der Zeichnungen (Änderungen liegen bei)
- berücksichtigt.
- iii) ☐ die beim Internationalen Büro eingereichten Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt bei).
- iv) ☐ die Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 nicht berücksichtigt, sondern als überholt ansieht.
- v) ☐ den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschleibt, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d)). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

- ☒ Der Anmelder benennt als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind) ausgenommen
-
-
- (Möchte der Anmelder bestimmte Staaten nicht auswählen, sind die Namen oder Zweibuchstaben-Codes dieser Staaten auf den obenstehenden Zeilen anzugeben.)

Blatt Nr. 3

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE00/00693

Feld Nr. VI KONTROLLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung bei:

- | | | |
|-------------------------------------------------------|---|---------|
| 1. Änderungen nach Artikel 34 | | |
| Beschreibung | : | Blätter |
| Ansprüche | : | Blätter |
| Zeichnungen | : | Blätter |
| 2. Begleitschreiben zu den Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Sonstige (einzeln auführen): | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten

nicht erhalten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht | 4. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung |
| 2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht | 5. <input checked="" type="checkbox"/> sonstige (einzeln auführen): |
| 3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift | Scheck |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

A. Schübler

Dr. Andrea Schübler
Patentanwältin

München, 22. September 2000

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1.b):

3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

KAPITEL II

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anlage zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung
beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen	PCT/DE00/00693	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	B 1824 / st	
Anmelder	Beyreuther et al.	

Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	EUR 1533,00 P
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	EUR 147,00 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	EUR 1680,00 INSGESAMT

Zahlungsart	
<input type="checkbox"/> Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	<input type="checkbox"/> Barzahlung
<input checked="" type="checkbox"/> Scheck	<input type="checkbox"/> Gebührenmarken
<input type="checkbox"/> Postanweisung	<input type="checkbox"/> Kupons
<input type="checkbox"/> Bankwechsel	<input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln angeben):

Abbuchungsauftrag (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Behörden)	
Die IPEA/	<input type="checkbox"/> wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.
	<input type="checkbox"/> (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

Kontonummer	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Unterschrift
-------------	------------------------	--------------

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An
HUBER & SCHÜSSLER
Patentanwälte
z.H. SCHÜSSLER, A.
Truderinger Strasse 246
81825 München
GERMANY

Hüber & Schüssler
Patentanwälte
14. FEB. 2001

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Frist: ...

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

08/02/2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

B 1824 Wd

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/ 00693

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

01/03/2000

Anmelder

BEYREUTHER, Konrad

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):
Bis wann sind Änderungen einzureichen?
Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
Wo sind Änderungen einzureichen?
Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35
Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.
3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsgämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bzw. 90^{ter} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.
Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.
Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsgämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Joannes Vergoosen

(Siehe Anmerkungen auf Beiblatt)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN		siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
B 1824 Wd	internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)	
internationales Aktenzeichen	01/03/2000	03/03/1999	
PCT/DE 00/ 00693			
Anmelder:			
BEYREUTHER, Konrad			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 8 Blätter.
☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

KUPFERAGONIST, DER AN DIE AMYLOID PRECURSORPROTEIN (APP) BINDET UND/ODER EINE
HEMMEDE WIRKUNG AUF DIE AMYLOID-A BETA-PEPTIDS AUSÜBT

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt." Oder
"Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1 bis 10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so soll der Anmelder möglichst gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen (und der Erklärung) beim Internationalen Büro, auch bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eine Kopie der Änderungen (und der Erklärung) sowie gegebenenfalls eine Übersetzung der Änderungen für das Verfahren vor der Behörde einreichen (siehe Regeln 55.3 a) und 62.2, erster Satz). Weitere Informationen sind den Anmerkungen zum Antragsformular (PCT/IPEA/401) zu entnehmen.

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00693

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-4
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 4 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. 1-4
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. 1-4.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00 00693

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: Teil 1-4

Metallion als Kupferagonist der an das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert. Arzneimittel enthaltend den Kupferagonisten

2. Ansprüche: 5-9

Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten der and das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert.

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00 00693

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-4

Die geltenden Patentansprüche 1-4 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf Verbindungen jeweils charakterisierten durch erstrebenswerte Eigenheiten oder Eigenschaften, nämlich "Kupferagonist". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche für die erste Erfindung auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verwendung von Zn-Ionen wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind. Da die übrigen in 2. Anspruch beanspruchten Varianten nicht ausreichend charakterisiert worden sind, und die entsprechende Stütze fehlt, ist eine sinnvolle Recherche für diese Varianten nicht möglich.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K33/30 A61K33/34 A61K33/24 G01N33/68 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikations-symbole)

IPK 7 A61K G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
D1 X	WO 93 10459 A (UNIV MELBOURNE) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung Seite 21; Ansprüche 15-17; Beispiele 3-6	1-4
D2 X	WO 98 40071 A (GEN HOSPITAL CORP ; BUSH ASHLEY I (US); ATWOOD CRAIG S (US); HUANG) 17. September 1998 (1998-09-17) Seite 41-45; Ansprüche 13-15, 26-29, 31-33; Beispiel 6	1-4
X	Seite 52; Ansprüche 59, 66, 73, 81, 93; Beispiel 3	5-9
D3 P, X	WO 99 45907 A (GEN HOSPITAL CORP) 16. September 1999 (1999-09-16) Zusammenfassung; Ansprüche 16, 21, 25; Beispiel 8	1-4
	— — — — — -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu annehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
D4 X	HESSE, LARS ET AL: "The beta-A4 amyloid precursor protein binding to copper." FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994) VOL. 349, NO. 1, PP. 109-116., XP000929645 Zusammenfassung Seite 109, Spalte 1; Abbildungen 6,7 ----	1-4
D5 X	NOSTRAND: "Zinc(II) selectively enhances the inhibition of coagulation factor XIa by protease Nexin-2/amyloid b protein precursor" THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 78, Nr. 1, April 1995 (1995-04), Seite 43-53 XP000933824 siehe Discussion Zusammenfassung; Abbildung 4 ----	1-4
D6 X,P	BORCHARDT T. ET AL: "Differential effects of zinc on amyloid precursor protein (APP) processing in copper resistant variants of cultured chinese hamster ovary cells" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, XP000933558 siehe Discussion Zusammenfassung; Abbildungen 3,5 ----	1-9
D7 X	LI, Q. X. ET AL: "Proteolytic processing of Alzheimers disease bA4 amyloid precursor protein in human platelets" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 270, Nr. 23, 9. Juni 1995 (1995-06-09), Seiten 14140-14147, XP000929730 siehe Discussion Zusammenfassung Seite 14143, Spalte 2, Absatz 2 ----	1-4
D8 X	RUSSO T. ET AL: "Fe65 and the protein network centered around the cytosolic domain of the Alzheimer's b-amyloid precursor protein" FEBS LETTERS, Bd. 434, 1998, Seiten 1-7, XP000929646 Zusammenfassung Seite 3; Abbildung 3 ----- -/--	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
D9 X	ERMEKOVA K. S. ET AL: "Proteins implicated in Alzheimer disease. The role of Fe65, a new adapter which binds to b-amyloid precursor protein" MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF NEURONAL PLASTICITY, Bd. 10, 1998, Seiten 161-180, XP000933860 Seite 170 -Seite 172; Abbildungen 5,6	1-4
D10 E	WO 00 28331 A (DU PONT PHARM CO) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Zusammenfassung; Ansprüche 1,19	5-9
D11 X,P	US 5 981 208 A (DREYER ROBERT N ET AL) 9. November 1999 (1999-11-09) Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiel 5	5-9
D12 X,P	WO 99 21886 A (MERCKEN LUC ;CZECH CHRISTIAN (FR); PRADIER LAURENT (FR); REBOUL BE) 6. Mai 1999 (1999-05-06) Zusammenfassung	1-9
X	Seite 35, Zeile 20 -Seite 36, Zeile 6; Ansprüche 24,28,35; Beispiel 6	5-9
D13 X	WO 97 18476 A (UNIV WESTERN AUSTRALIA ;RAMSAY HEALTH CARE PTY LTD (AU); MARTINS R) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung; Ansprüche 1,8,9; Beispiel 1	5-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9310459 A	27-05-1993	AU 669493 B	13-06-1996
		AU 2926392 A	15-06-1993
		CA 2123211 A	27-05-1993
		DE 69227380 D	26-11-1998
		DE 69227380 T	08-04-1999
		EP 0613560 A	07-09-1994
		JP 7503316 T	06-04-1995
		US 5705401 A	06-01-1998
WO 9840071 A	17-09-1998	AU 6548498 A	29-09-1998
		EP 1007048 A	14-06-2000
WO 9945907 A	16-09-1999	AU 2998199 A	27-09-1999
		EP 1061923 A	27-12-2000
WO 0028331 A	18-05-2000	AU 1618000 A	29-05-2000
US 5981208 A	09-11-1999	AU 3318793 A	14-10-1993
		CA 2086165 A	10-10-1993
		EP 0564946 A	13-10-1993
		IL 105216 A	16-10-1996
		JP 7051096 A	28-02-1995
		MX 9302021 A	31-08-1994
		NZ 247356 A	27-04-1995
WO 9921886 A	06-05-1999	FR 2770217 A	30-04-1999
		AU 3129500 A	14-12-2000
		BR 9813105 A	15-08-2000
		CN 1277616 T	20-12-2000
		EP 1025121 A	09-08-2000
		NO 20002001 A	17-04-2000
		ZA 9809745 A	04-05-1999
WO 9718476 A	22-05-1997	AU 7486096 A	05-06-1997

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An HUBER & SCHUESSLER Patentanwälte z.H. SCHUESSLER, A. Truderinger Strasse 246 81825 München GERMANY	Huber & Schüssler Patentanwälte 27. SEP. 2000 Frist: ... 20.10. (Artikel 17(3)a) und Regel 40.1 PCT)	AUFFORDERUNG ZUR ZAHLUNG ZUSÄTZLICHER GEBÜHREN															
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B 1824 Wd	Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/09/2000 ZAHLUNG FÄLLIG Innerhalb von 30 Tagen ab obigem Absendedatum																
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/00693	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/03/2000																
Anmelder BEYREUTHER, Konrad																	
<p>1. Die Internationale Recherchenbehörde</p> <p>i) ist der Auffassung, daß die internationale Anmeldung <u>2</u> (Anzahl) Erfindungen umfaßt, die in den Ansprüchen Nr. <u>1-4</u> angegeben sind</p> <p>und ist der Auffassung, daß die internationale Anmeldung dem Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung (Regel 13.1, 13.2 und 13.3) nicht entspricht, und zwar aus den nachstehend auf besonderem Blatt angegebenen Gründen:</p> <p>ii) <input checked="" type="checkbox"/> hat eine internationale Teilsuche durchgeführt (siehe Anhang) <input type="checkbox"/> wird den internationalen Recherchenbericht erstellen</p> <p>für die Teile der internationalen Anmeldung, die sich auf die in den Ansprüchen Nr. <u>Teil 1-4</u> zuerst erwähnte Erfindung beziehen.</p> <p>iii) wird den internationalen Recherchenbericht für die übrigen Teile der internationalen Anmeldung nur insoweit erstellen, als zusätzliche Gebühren entrichtet werden</p> <p>2. Der Anmelder wird aufgefordert innerhalb der obengenannten Frist den nachstehenden angegebenen Betrag zu entrichten:</p> <table border="0"> <tr> <td><u>DEM 1.848,26</u></td> <td>x</td> <td><u>1</u></td> <td>=</td> <td><u>DEM 1.848,26</u></td> </tr> <tr> <td>Gebühr pro zusätzliche Erfindung</td> <td></td> <td>Anzahl der zusätzlichen Erfindungen</td> <td></td> <td>Gesamtbetrag der zusätzlichen Gebühren</td> </tr> <tr> <td>Oder, <u>EUR 945,00</u></td> <td>x</td> <td><u>1</u></td> <td>=</td> <td><u>EUR 945,00</u></td> </tr> </table> <p>Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß nach Regel 40.2 c) die Zahlung einer zusätzlichen Gebühr unter Widerspruch erfolgen kann; dem Widerspruch ist eine Begründung des Inhalts beizufügen, daß die internationale Anmeldung das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung erfülle oder daß der Betrag der geforderten zusätzlichen Gebühr überhöht sei.</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Die Ansprüche Nr. <u>Siehe Anhänge</u> haben sich aufgrund von Mängeln nach Artikel 17(2)a) als nicht recherchierbar gemäß Artikel 17(2)b) erwiesen und wurden deshalb keiner Erfindung zugeordnet.</p>			<u>DEM 1.848,26</u>	x	<u>1</u>	=	<u>DEM 1.848,26</u>	Gebühr pro zusätzliche Erfindung		Anzahl der zusätzlichen Erfindungen		Gesamtbetrag der zusätzlichen Gebühren	Oder, <u>EUR 945,00</u>	x	<u>1</u>	=	<u>EUR 945,00</u>
<u>DEM 1.848,26</u>	x	<u>1</u>	=	<u>DEM 1.848,26</u>													
Gebühr pro zusätzliche Erfindung		Anzahl der zusätzlichen Erfindungen		Gesamtbetrag der zusätzlichen Gebühren													
Oder, <u>EUR 945,00</u>	x	<u>1</u>	=	<u>EUR 945,00</u>													

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Claudia Aragona

AUFFORDERUNG ZUR ZAHLUNG ZUSÄTZLICHER GEBÜHREN

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: Teil 1-4

Metallion als Kupferagonist der an das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert. Arzneimittel enthaltend den Kupferagonisten

2. Ansprüche: 5-9

Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten der and das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert.

Die mit der vorliegende Anmeldung zu lösende Aufgabe besteht darin, ein Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer Krankheit bereitzustellen. Als Lösungen dieser Aufgabe werden Zusammensetzungen von Kupferagonisten die jeweils gekennzeichnet sind durch ihre eigenen besonderen technischen Merkmale: (Metallionen, Oligopeptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide, Nukleotidanaloga, chemische Substanzbibliotheken und Naturstoffe) vorgeschlagen

WO 9310459 beschreibt divalente und trivalente Kationen (Zinc) und/oder Heparin als Modulatoren des Amyloid-Precursorproteins und die Verwendung von Zink Kationen zur Behandlung der Alzheimer Krankheit (siehe Seite 21, Beispiele 3-6 und Ansprüche 15-17)

WO 9840071 beschreibt Metallionen (Kupfer und Magnesium) und/oder ihrer Chelanten (Bathocuproin, Bathophenanthrolin, Penacillamin, TETA oder TPEN) als Modulatoren des Amyloid-Precursorproteins. Die Rolle von Kupferionen in der Alzheimer Krankheit ist auch beschrieben (siehe Seite 41-45 Beispiel 6 und Ansprüche 13-15, 26-29, 31-33)

- Li Q. L. et al. in Journal of Biological Chemistry (1995)

270:14140-14147 beschreiben die Hemmung von Amyloid Precursorprotein (APP) degradation durch Behandlung mit divalenten Metallionen wie z. B. Zinc, Kupfer und Kobalt (siehe Zusammenfassung und Tabelle 1).

- Hesse L. et al. in FEBS Letters (1994) 349: 109-116 beschreiben spezifische Bindung von divalenten Ionen Cu^{2+} und Zn^{2+} aber nicht von Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} oder Ni^{2+} an ^{125}I markiertes APP als Kompetitoren des homophilen APP Peptids. Die Kupferbindungsstelle des APP wird auch beschrieben (siehe Abbildungen 6 und Seite 114 Spalte 1).

- Nostrand W. E. in Thrombosis Research (1995) 78: 433-53 beschreibt der Effekt von Zinc auf die Protease Nexin-2 (sekretierte Isoform von Alzheimer Amyloid Precursorprotein) und Modulation Bindungsregion von nativem APP durch Zn^{2+} .

Die Idee einen Kupferagonist der an das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet als Lösung der o. g. Aufgabe bereitzustellen kann daher nicht als einzige allgemeine erfinderische Idee im Sinne von Regel 13 PCT dienen, die den technischen Zusammenhang zwischen den beanspruchten Erfindungen darstellt.

AUFFORDERUNG ZUR ZAHLUNG ZUSÄTZLICHER GEBÜHREN

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

Die beanspruchten Erfindungen stellen rein alternative Lösungen dar, die jeweils gekennzeichnet sind durch ihre eigenen besonderen technischen Merkmale.

Es gibt in der vorliegende Anmeldung kein weiteres technisches Merkmal, das als "besonderes technisches Merkmal" einen technischen Zusammenhang zwischen den Erfindungen bestimmt. Das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach Regel 13 PCT ist daher nicht erfüllt. Die einzelnen Erfindungen werden als die verschieden o. g. Gegenstände identifiziert. Eine Recherche für alle diese Erfindungen wäre mit einem beträchtlichen Recherchenaufwand verbunden. Nur der erste oben erwähnte Erfindungsgegenstand ist recherchiert worden.

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00 00693

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 206

Fortsetzung von Feld 3.

Obwohl Anspruch 4 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Weitere Mängel nach Artikel 17(2)(a):

Fortsetzung von Feld 3.

Ansprüche Nr.: 1-4

Die geltenden Patentansprüche 1-4 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf Verbindungen jeweils charakterisierten durch erstrebenswerte Eigenheiten oder Eigenschaften, nämlich "Kupferagonist". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche für die erste Erfindung auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verwendung von Zn-Ionen wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind. Da die übrigen in 2. Anspruch beanspruchten Varianten nicht ausreichend charakterisiert worden sind, und die entsprechende Stütze fehlt, ist eine sinnvolle Recherche für diese Varianten nicht möglich.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

Anhang zu Formblatt PCT/ISA/206
MITTEILUNG ÜBER DAS ERGEBNIS DER INTERNATIONALEN
TEILRECHERCHE

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00693

1. Diese Mitteilung ist ein Anhang zur Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/ISA/206). Sie unterrichtet über das Ergebnis der internationalen Recherche zu den Teilen der internationalen Anmeldung, die sich auf die in den folgenden Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung beziehen:
1-4
2. Bei dieser Mitteilung handelt es sich nicht um den internationalen Recherchenbericht der nach Artikel 18 und Regel 43 erstellt wird.
3. Zahlt der Anmelder die zusätzlichen Recherchegebühren nicht, so gelten die Angaben in dieser Mitteilung als Ergebnis der internationalen Recherche und werden in dieser Form in den internationalen Recherchenbericht aufgenommen.
4. Zahlt der Anmelder zusätzliche Gebühren, so werden in den Recherchenbericht sowohl die Angaben dieser Mitteilung als auch das Ergebnis der internationalen Recherche zu den übrigen Teilen der internationalen Anmeldung aufgenommen, für die zusätzliche Gebühren entrichtet wurden.

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 10459 A (UNIV MELBOURNE) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung Seite 21; Ansprüche 15-17; Beispiele 3-6 ---	1-4
X	WO 98 40071 A (GEN HOSPITAL CORP; BUSH ASHLEY I (US); ATWOOD CRAIG S (US); HUANG) 17. September 1998 (1998-09-17) Seite 41-45; Ansprüche 13-15, 26-29, 31-33; Beispiel 6 ---	1-4
P, X	WO 99 45907 A (GEN HOSPITAL CORP) 16. September 1999 (1999-09-16) Zusammenfassung; Ansprüche 16, 21, 25; Beispiel 8 ---	1-4
X	HESSE, LARS ET AL: "The beta-A4 amyloid precursor protein binding to copper." FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994) VOL. 349, NO. 1, PP. 109-116., XP000929645 Zusammenfassung Seite 109, Spalte 1; Abbildungen 6,7 --- -/-	1-4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Anhang zu Formblatt PCT/ISA/206
MITTEILUNG ÜBER DAS ERGEBNIS DER INTERNATIONALEN
TEILRECHERCHE

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00693

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile		Betr. Anspruch Nr.
X	NOSTRAND: "Zinc(II) selectively enhances the inhibition of coagulation factor XIa by protease Nexin-2/amyloid b protein precursor" THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 78, Nr. 1, April 1995 (1995-04), Seite 43-53 XP000933824 siehe Discussion Zusammenfassung; Abbildung 4		1-4
X,P	BORCHARDT T. ET AL: "Differential effects of zinc on amyloid precursor protein (APP) processing in copper resistant variants of cultured chinese hamster ovary cells" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, XP000933558 siehe Discussion Zusammenfassung; Abbildungen 3,5		1-4
X	LI, Q. X. ET AL: "Proteolytic processing of Alzheimers disease bA4 amyloid precursor protein in human platelets" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 270, Nr. 23, 9. Juni 1995 (1995-06-09), Seiten 14140-14147, XP000929730 siehe Discussion Zusammenfassung Seite 14143, Spalte 2, Absatz 2 -----		1-4

Patent Family Annex

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/00693

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310459 A	27-05-1993	AU 669493 B	13-06-1996
		AU 2926392 A	15-06-1993
		CA 2123211 A	27-05-1993
		DE 69227380 D	26-11-1998
		DE 69227380 T	08-04-1999
		EP 0613560 A	07-09-1994
		JP 7503316 T	06-04-1995
		US 5705401 A	06-01-1998
WO 9840071 A	17-09-1998	AU 6548498 A	29-09-1998
		EP 1007048 A	14-06-2000
WO 9945907 A	16-09-1999	AU 2998199 A	27-09-1999

09 914 770

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. September 2000 (08.09.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/51632 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 33/30**,
33/34, 33/24, G01N 33/68, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00693

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. März 2000 (01.03.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 09 357.1 3. März 1999 (03.03.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **BEYREUTHER, Konrad** [DE/DE]; Lu-
dolf-Krehl-Strasse 25, D-69120 Heidelberg (DE).
MULTHAUP, Gerd [DE/DE]; Fritz von Briesen Strasse
16, D-69151 Dilsberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **MASTERS, Colin, L.**
[AU/AU]; 171 Gold Strasse, Clifton Hill, VIC 3068 (AU).

(74) Anwalt: **SCHÜSSLER, Andrea**; Huber & Schüssler,
Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 4. Oktober 2001

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: COPPER AGONIST THAT BINDS ON THE COPPER BINDING SITE OF APP AND/OR EXERTS AN INHIBITING
EFFECT ON THE RELEASE OF AMYLOID A β PEPTIDE

(54) Bezeichnung: KUPFERAGONIST, DER AN DIE AMYLOID PRECURSORPROTEIN (APP) BINDET UND/ODER EINE
HEMMENDE WIRKUNG AUF DIE AMYLOID-A BETA-PEPTIDS AUSÜBT

(57) Abstract: The invention relates to copper agonists that bind on the copper binding site of APP and/or exert an inhibiting effect
on the release of the amyloid A β peptide participating in the emergence of Alzheimer's disease. The invention also relates to the
drugs containing said copper agonists or to the utilization of said copper agonists for the preparation of a drug for the prevention
and/or treatment of Alzheimer's disease. The invention further relates to a method for identifying copper agonists having the desired
effect described in the invention.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle von APP binden und/oder eine
hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben, das an der Entstehung der Alzheimer Krankheit beteiligt
ist. Ausserdem werden diese Kupferagonisten enthaltende Arzneimittel bzw. die Verwendung der Kupferagonisten zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer Krankheit beschrieben und schliesslich noch ein Verfahren
zur Identifizierung von Kupferagonisten mit der für die erfindungsgemässen Zwecke gewünschten Wirkung.

WO 00/51632 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE00/00693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7. A61K 33/30, 33/34, 33/24, G01N 33/68, A61P 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7. A61K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 10459 A (UNIV MELBOURNE) 27 May 1993 (27.05.93) abstract page 21; claims 15-17; examples 3-6	1-4
X	WO 98 40071 A (GEN HOSPITAL CORP; BUSH ASHLEY I (US); ATWOOD CRAIG S (US); HUANG) 17 September 1998 (17.09.98) pages 41-45; claims 13- 15, 26-29, 31-33; example 6	1-4
X	Page 52; claims 59, 66, 73, 81, 93; example 3	5-9
P,X	WO 99 45907 A (GEN HOSPITAL CORP) 16 September 1999 (16.09.99) abstract; claims 16, 21, 25; example 8	1-4
/..	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 January 2001 (29.01.01)

Date of mailing of the international search report
8 February 2001 (08.02.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE00/00693

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 4 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☒ Claims Nos.: 1-4
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims: 1-4

Patent claims 1-4

Patent claims 1-4 relate to an excessively large number of possible compounds, of which only a small proportion is supported by the description as defined by PCT Article 6 and/or can be considered as disclosed in the patent application as defined by PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the necessary support and the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible. The patent claims relate to compounds which are characterized by the desired characteristic feature or property, i.e. "copper agonist". Hence, the patent claims encompass all products, etc. having said characteristic or property, whereas the patent application supports only a limited amount of said products as defined by PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the necessary support or the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible.

For this reason, the search regarding the first invention was directed towards those parts of the patent claims that appeared to be supported or disclosed as previously defined, namely those parts referring to the utilization of Zn ions as cited in the embodiment examples. Since the other variants included in claim 2 are not sufficiently characterized and the necessary support is lacking, a meaningful search for said variants was not deemed possible.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K33/30 A61K33/34 A61K33/24

G01N33/68 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 10459 A (UNIV MELBOURNE) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung Seite 21; Ansprüche 15-17; Beispiele 3-6	1-4
X	WO 98 40071 A (GEN HOSPITAL CORP ; BUSH ASHLEY I (US); ATWOOD CRAIG S (US); HUANG) 17. September 1998 (1998-09-17) Seite 41-45; Ansprüche 13-15, 26-29, 31-33; Beispiel 6	1-4
X	Seite 52; Ansprüche 59, 66, 73, 81, 93; Beispiel 3	5-9
P, X	WO 99 45907 A (GEN HOSPITAL CORP) 16. September 1999 (1999-09-16) Zusammenfassung; Ansprüche 16, 21, 25; Beispiel 8	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08.02.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Gonzalez Ramon, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ERMEKOVA K. S. ET AL: "Proteins implicated in Alzheimer disease. The role of Fe65, a new adapter which binds to b-amyloid precursor protein" MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF NEURONAL PLASTICITY, Bd. 10, 1998, Seiten 161-180, XP000933860 Seite 170 -Seite 172; Abbildungen 5,6 ---	1-4
E	WO 00 28331 A (DU PONT PHARM CO) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Zusammenfassung; Ansprüche 1,19 ---	5-9
X,P	US 5 981 208 A (DREYER ROBERT N ET AL) 9. November 1999 (1999-11-09) Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiel 5 ---	5-9
X,P	WO 99 21886 A (MERCKEN LUC ;CZECH CHRISTIAN (FR); PRADIER LAURENT (FR); REBOUL BE) 6. Mai 1999 (1999-05-06) Zusammenfassung	1-9
X	Seite 35, Zeile 20 -Seite 36, Zeile 6; Ansprüche 24,28,35; Beispiel 6 ---	5-9
X	WO 97 18476 A (UNIV WESTERN AUSTRALIA ;RAMSAY HEALTH CARE PTY LTD (AU); MARTINS R) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung; Ansprüche 1,8,9; Beispiel 1 -----	5-9

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: Teil 1-4

Metallion als Kupferagonist der an das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert. Arzneimittel enthaltend den Kupferagonisten

2. Ansprüche: 5-9

Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten der and das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9310459 A	27-05-1993	AU 669493 B AU 2926392 A CA 2123211 A DE 69227380 D DE 69227380 T EP 0613560 A JP 7503316 T US 5705401 A	13-06-1996 15-06-1993 27-05-1993 26-11-1998 08-04-1999 07-09-1994 06-04-1995 06-01-1998
WO 9840071 A	17-09-1998	AU 6548498 A EP 1007048 A	29-09-1998 14-06-2000
WO 9945907 A	16-09-1999	AU 2998199 A EP 1061923 A	27-09-1999 27-12-2000
WO 0028331 A	18-05-2000	AU 1618000 A	29-05-2000
US 5981208 A	09-11-1999	AU 3318793 A CA 2086165 A EP 0564946 A IL 105216 A JP 7051096 A MX 9302021 A NZ 247356 A	14-10-1993 10-10-1993 13-10-1993 16-10-1996 28-02-1995 31-08-1994 27-04-1995
WO 9921886 A	06-05-1999	FR 2770217 A AU 3129500 A BR 9813105 A CN 1277616 T EP 1025121 A NO 20002001 A ZA 9809745 A	30-04-1999 14-12-2000 15-08-2000 20-12-2000 09-08-2000 17-04-2000 04-05-1999
WO 9718476 A	22-05-1997	AU 7486096 A	05-06-1997

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:

SCHUESSLER, A.
HUBER & SCHUESSLER
Patentanwälte
Truderinger Strasse 246
81825 München
ALLEMAGNE

Huber & Schüssler
Patentanwälte
0 6. JUNI 2001

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Frist:

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

05.06.2001

Aktanzzeichen des Anmelders oder Anwalts
B 1824 Wd

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktanzzeichen
PCT/DE00/006993

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
01/03/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
03/03/1999

Anmelder
BEYREUTHER, Konrad

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**
Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).
Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.
Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Exner, K

Tel. +49 89 2399-7826





VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B 1824 Wd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K39/00		
Anmelder BEYREUTHER, Kohrad		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input checked="" type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		
Datum der Einreichung des Antrags 22/09/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.06.2001	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Peris Antoli, B Tel. Nr. +49 89 2399 8478 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):*
Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-7 eingegangen am 16/05/2001 mit Schreiben vom 16/05/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/6-6/6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

- | | |
|----------------------------------------|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen, | Blatt: |

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1. hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-7 (teilweise); 1-2 (gewerbliche Anwendbarkeit).

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-2 (gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 3-7 (teilweise) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-2 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- ☐ erfüllt ist
- ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☒ alle Teile.
- ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-7 (teilweise)
Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (ET)

Ja: Ansprüche 1-7 (teilweise)
Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)

Ja: Ansprüche 3-7; 1-2 (siehe Beiblatt)
Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)
und / oder
2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

1. Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:
D1 = Hesse L. ET AL.: FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994) VOL. 349, NO. 1, PP. 109-116.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

2. Die internationale vorläufige Prüfungsbeauftragte ist der Meinung, daß die vorliegende Anmeldung die folgenden verschiedenen Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen beansprucht, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbundenen sind (Regel 13.1 PCT):
- (1) Verwendung von Kupferagonisten, die an Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursor-proteins (APP) binden und die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptides (A β) hemmen zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Identifikation solcher Kupferagonisten. [Ansprüche 1-7 teilweise].
 - (2) Verwendung von Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen aber nicht an die Kupferbindungsstelle des APP binden^(*) (z.B. Zn-Ionen^(**)) zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Identifikation solcher Substanzen. [Ansprüche 1-7 teilweise].

^(*)Es wird angemerkt, daß die Beschreibung keine genaue Definition von Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen enthält, und daß die auf S. 4, Z. 15-21 der Beschreibung angegebene Definition von Kupferagonisten lediglich ein Beispiel solcher Substanzen ist.

^(**)Es wird ferner angemerkt, daß gemäß D1 (siehe Zusammenfassung und S.109, 1. Spalte, Z. 5-6 von unten) Cu(II) und Zn(II) an verschiedenen Stellen des APP binden.

3. Die Begründung für den obengenannten Einwand ist folgende:

- 3.1 Die allgemeine Idee, die die vorgenannten Gruppen von Erfindungen miteinander

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

verbindet, ist die "Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit mit Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen zur". Diese Idee ist nicht neu, da wie in der vorliegende Anmeldung angegeben (siehe S. 2 letzter Zeile bis S. 3 S. 4), diese Art der Behandlung bereits bekannt ist.

4. Gemäß Regel 68.1 wurde jedoch beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

5. Wie im Internationalen Recherchenbericht dargelegt (siehe weiteren Angaben in PCT/ISA/210), wurde die Recherche der ursprünglichen Ansprüche 1-4, welche Basis für die vorliegenden Ansprüche 1 und 2 bilden, nur auf Zn-Ionen und deren Verwendung gerichtet.
- 5.1 Gemäß Regel 66.1(e) PCT, kann für den nicht recherchierten Gegenstand kein Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.
- 5.2 Für die Erstellung dieses Berichts sind die Ansprüche 1 und 2 daher so gelesen worden als ob sie auf die Verwendung von Zn-Ionen (oder Präparate davon) zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit beschränkt wären.
6. Der Anspruch 3 und seine abhängigen Ansprüche 4-7 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT, weil ein Teil von ihnen Gegenstand durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt wird (siehe unten).
- 6.1 Wie in der Anmeldung behauptet und durch die technischen Angaben der Beschreibung gestützt, wurde gefunden, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen, die das humane A β exprimieren, eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des APP ausübt.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**Internationales Aktenzeichen **PCT/DE00/00693**

- 6.2 Es kann daher angenommen werden, daß Kupferagonisten; d.h. Substanzen, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden und ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Aß ausüben, für die Behandlung bzw. Prävention der Alzheimer Krankheit verwendet werden könnten. Die Identifikation solcher Kupferagonisten wäre daher wünschenswert.
- 6.3 Die Ansprüche 3-7 sind jedoch, zum Teil, auf die Identifikation von Substanzen gerichtet, welche nicht an die Kupferbindungsstelle des APP, sondern an anderen Stellen des APP binden, und ebenfalls die Freisetzung des Aß hemmen.
- 6.4 Angesichts der Breite des o.g. Gegenstandes, besteht Grund zu der Annahme, das die Identifikation der o.g. Substanzen durch Anwendung routinemäßiger Experimentierv Verfahren (z.B. durch Anwendung der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 3 dargelegten Schritte), unzumutbare Experimente erfordern würde, sodaß der Fachmann nicht in der Lage wäre, ohne erfinderisches Zutun, die Erfindung im gesamten beanspruchten Bereich auszuführen.
- 6.5 Da die Beschreibung keine genaueren Angaben enthält, die die Identifikation der o.g. Substanzen ohne unzumutbare Experimente ermöglichen würde, ist der o.g. Gegenstand der Ansprüche 3-7 durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt.
7. Aufgrund des vorgenannten Einwands, kann für den Gegenstand der Ansprüche 3-7 kein vollständiges Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.
8. Für die Erstellung dieses Berichts, sind die Ansprüche 3-7 so gelesen worden, als ob sie auf die Identifikation von Kupferagonisten beschränkt wären, welche an die Kupferbindungsstelle des APP binden und die Freisetzung des Aß hemmen.
9. Die Ansprüche 1 und 2 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

10. Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 ist als neu und erfinderisch anzusehen, weil die Verwendung von Zn-Ionen zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit weder von dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik offenbart noch durch ihn nahelegt wird. [Im Beispiel 3 der Anmeldung wird gezeigt, daß Zn(II) die Freisetzung von Aß aus Zellen hemmt, die das Aß exprimieren].

10.1 Die Ansprüche 1 und 2 erfüllen somit die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT.

11. Die Ansprüche 3-7, gelesen wie im Punkt 8 oben erfüllen auch die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT, weil ihr Gegenstand neu und erfinderisch ist (siehe unten).

Neuheit:

11.1 Ein Verfahren zur Identifikation von Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden, gekennzeichnet durch

- (a) Inkontaktbringen eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments von APP mit einem potentiellen Kupferagonist, und
- (b) Nachweis einer Abnahme des Aß bei Säugerzellen, die das Aß exprimieren,

ist dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik nicht zu entnehmen.

Erfinderische Tätigkeit:

11.2 Dem Gegenstand der vorliegenden Ansprüchen 3-7 liegt der Erkenntnis zugrunde, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen, die das humane Aß exprimieren, eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des APP ausübt. Dies führt zu der berechtigten Annahme, daß Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden und ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Aß ausüben, für die Behandlung bzw. Prävention der Alzheimer Krankheit verwendet

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

werden könnten.

- 11.3 Die vorgenannte Erkenntnis wird durch den im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik keineswegs nahelegt.
- 11.4 Die Identifikation der o.g. Kupferagonisten (durch an sich routinemäßiger Experimentierverfahren, z.B. durch Anwendung der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 3 dargelegten Schritte) stellt daher einen Beitrag zum Stand der Technik dar.
12. Die Ansprüche 3-7 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.
13. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 und 2 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

14. WO-A-99 45907 (Prioritätsdatum: 11.03.98; Anmeldedatum: 11.03.99; Veröffentlichungsdatum: 16.09.99).
- WO-A-00 28331 (Prioritätsdatum: 12.11.98; Anmeldedatum: 12.11.99; Veröffentlichungsdatum: 18.05.00).
- WO-A-99 21886 (Prioritätsdatum: 24.10.97; Anmeldedatum: 23.10.98; Veröffentlichungsdatum: 06.05.99).

16-05-2001 6. Mai 2001

Amtl. Aktenzeichen: PCT/DE00/00693
Anmelder: Professor Dr. Dr. Konrad Beyreuther
Dr. Gerd Multhaup
Unser Zeichen: B 1824 - sch / st

Neue Patentansprüche

1. Verwendung eines Kupferagonisten der dadurch gekennzeichnet ist, daß er an die Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringert oder verhindert zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit.
- 5 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem Kupferagonisten um divalente Metallionen, Olopeptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide, Nukleotidanaloga, chemische Substanzbibliotheken oder niedermolekulare Naturstoffe aus Mikroorganismen bzw. Pflanzen handelt.
- 10 3. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:
 - 15 a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit verschiedenen Konzentrationen einer Verbindung, die potentiell die obige Wirkung hat,
 - b) Nachweis einer Abnahme des A β -Peptids bei Säugerzellen, die das Amyloid-A β -Peptid exprimieren.
- 20 4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der Nachweis der Abnahme des A β -Peptids mittels ELISA oder Immunpräzipitation aus Zellkultursystemen erfolgt.

16-05-2001

16. Mai 2001

2

5. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:

- 5 (a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit einer sich in Lösung befindenden oder immobilisierten Substanzbibliothek bzw. mit niedermolekularen Substanzen aus Mikroorganismen und/oder Pflanzen,
- 10 (b) bei Verwendung einer sich in Lösung befindenden Substanzbibliothek oder flüssigen niedermolekularen Substanzen Immunpräzipitation des kompetitiven oder nicht-kompetitiven Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplexes aus der Lösung mit Antikörpern, die für APP oder das Fragment davon spezifisch sind oder bei Verwendung einer immobilisierten Substanzbibliothek Freisetzung des Liganden aus dem Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplex durch Zugabe von Kupfersalzen,
- 15 (c) Identifikation des Liganden, und
- (d) Selektion von Liganden, die nach Bindung an die Kupferbindungsstelle von APP eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben,
- 20 wobei wahlweise Schritt (d) auch vor Schritt (c) erfolgen kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei Schritt (d) die Inkubation von stabil mit humanem APP695 transfizierten Säugerzellen mit dem aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern umfaßt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei Schritt (d) die Verabreichung des aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden an transgene Säuger, die das humane Amyloid-A β -Peptid exprimieren, umfaßt, die Gewinnung einer Probe aus dem ZNS oder dem Blut und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern.

HUBER & SCHÜSSLER
patentanwälte · patent attorneys



Huber & Schüssler · Truderinger Straße 246 · 81825 München

Europäisches Patentamt
Erhardtstr. 27

80331 München

Truderinger Straße 246
D-81825 München
Tel.: +49. 89. 42 72 47 48
Fax: +49. 89. 42 72 47 49
huber.schuessler@t-online.de

Dr. Bernard Huber
Dipl.-Biologe
Dr. Andrea Schüssler
Dipl.-Chemikerin

In Zusammenarbeit mit
Patentanwälten
Dr. Klaus Castell
Dipl.-Ingenieur
Martin Reuther
Dipl.-Physiker
Gutenbergstraße 12
52349 Düren

VORAB PER TELEFAX

16. Mai 2001

Aktenzeichen: PCT/DE00/00693
Anmelder: Beyreuther
Unser Zeichen: B 1824 - sch / st

Auf den schriftlichen Bescheid gemäß Regel 66 PCT vom 2. April 2001.

1. Hiermit überreicht die Anmelderin neue Ansprüche 1 bis 7, welche an die Stelle der bisherigen Ansprüche 1 bis 9 treten und dem weiteren Verfahren zugrundegelegt werden sollen.

Darin sind die folgenden Änderungen vorgenommen worden:

- Der neue Anspruch ist ein Verwendungsanspruch, basierend auf den bisherigen Ansprüchen 1 und 4;

- Der neue Anspruch 2 entspricht dem bisherigen Anspruch 2;

- Der neue Anspruch 3 basiert auf dem bisherigen Anspruch 5, und gibt Schritt b) detaillierter an; und

- Die neuen Ansprüche 4 bis 7 entsprechen den bisherigen Ansprüchen 6 bis 9.

HypoVerleinsbank München
(BLZ 700 202 70)
4410 221 220

Deutsche Bank München
(BLZ 700 700 24)

2. Die Prüfungsstelle hat eine mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung behauptet, die zwei Teilerfindungen aufweise, nämlich einerseits Kupferagonisten an der Cu Bindungsstelle, und andererseits Substanzen, die an anderen Stellen binden.

Die Anmelder möchten dieser Auffassung entgegenreten. Die vorliegende Anmeldung beansprucht ganz klar Kupferagonisten, und wenn darunter auch solche Substanzen fallen sollten, welche nicht an die Bindungsstelle des Kupfer binden sollen, so sollen sie doch eine dem Kupfer vergleichbare Konformationsänderung am Aß vornehmen. Nur solche Substanzen werden erfindungsgemäß als Kupferagonisten angesehen. Die allgemeine Idee hinter der Erfindung ist daher, Substanzen an das Aß zu binden, welche eine mit der Bindung von Kupfer vergleichbare Wirkung, jedoch nicht dessen Toxizität aufweisen.

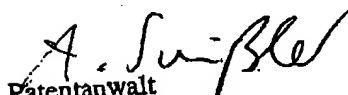
Daher werden die Aspekte der Anmeldung von einem gemeinsamen erfinderischen Gedanken getragen, so daß die Einheitlichkeit der Erfindung gegeben ist.

3. Mit den vorgenommenen Änderungen sind die Bedenken der Prüfungsstelle hinsichtlich Neuheit und Erfindungshöhe ausgeräumt worden, so daß eine entsprechende Bewertung im internationalen vorläufigen Prüfungsbericht erwartet werden kann.
4. Desweiteren ist die Prüfungsstelle der Ansicht, daß Anspruch 5 so breit sei, daß ein Fachmann diesen ohne erfinderische Tätigkeit nicht in seiner ganzen Breite ausüben kann. Jedoch zeigen Substanzen, die als Kupferagonisten im Sinne der vorliegenden Erfindung gelten können, bei ihrer spezifischen Bindung an APP den gleichen Effekt wie eben Kupfer oder Zink, damit ein entsprechender Einfluß auf Aß ausgeübt werden kann. Die Anmeldung offenbart im Beschreibungsteil, der zur Interpretation des Anspruchs 5 heranzuziehen ist, Verfahren, mit deren Hilfe man insbesondere den Schritt b) des Anspruchs durchführen kann (vgl. insbesondere S. 7), um entsprechende Kupferagonisten identifizieren zu können, beispielsweise

Seite 3

weise durch Präzipitation von immer kürzer werdenden APP-Fragmenten mit Antikörpern und deren radioaktivem Nachweis bzw. durch Affinitätschromatographie. Diese Lehre gibt dem Durchschnittsfachmann genügend Werkzeuge zur Hand, um beliebige Substanzen identifizieren zu können und damit mittels eines einfachen Routinetests die Erfindung ausüben zu können. Mithin ist die Breite des Anspruchs gerechtfertigt und Einschränkungen würden eine unnötige Selbstbeschränkung des Schutzzumfangs bedeuten, der aufgrund der offenbarten Methodik und der damit verbundenen Umhebungsmöglichkeiten nicht hinnehmbar wäre.

5. Die Prüfungsstelle hat weiterhin die Meinung vertreten, daß Anspruch 7 alle Merkmale des Anspruchs 5 enthalte und daher von diesem abhängig sein sollte. Die Anmelder sind jedoch der Meinung, daß zumindest ein Merkmal des Anspruchs 5 nicht im Anspruch 7 enthalten ist. Es handelt sich hierbei um die Tatsache, daß in Anspruch 5 lediglich eine einzelne Substanz getestet wird, während in Anspruch 7 eine Gruppe von Substanzen getestet werden soll. Um mit Anspruch 7 konsistent zu sein, müsste daher Anspruch 5 so geändert werden, daß "zumindest eine" Verbindung getestet würde. Damit wäre das Verfahren gemäß Anspruch 5 jedoch nicht mehr durchführbar, da bei Verwendung von mehr als einer Substanz nach Anspruch 5 nicht mehr festgestellt werden könnte, welche der Substanzen der Kupferagonist ist. Hierzu wäre die Lehre des Anspruchs 7 notwendig. Durch das Abhängigmachen würde man also praktisch automatisch Anspruch 5 auf die Lehre des Anspruchs 7 beschränken. Eine solche Einschränkung erscheint jedoch unbillig.


Patentanwalt
Dr. Andrea Schüssler

Anlage:
neue Patentansprüche 1 bis 7, 2-fach

16. Mai 2001

Amtl. Aktenzeichen: PCT/DE00/00693
Anmelder: Professor Dr. Dr. Konrad Beyreuther
Dr. Gerd Multhaup
Unser Zeichen: B 1824 - sch / st

Neue Patentansprüche

1. Verwendung eines Kupferagonisten der dadurch gekennzeichnet ist, daß er an die Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringert oder verhindert zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit.
- 5 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem Kupferagonisten um divalente Metallionen, Oloiopeptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide, Nukleotidanaloga, chemische Substanzbibliotheken oder niedermolekulare Naturstoffe aus Mikroorganismen bzw. Pflanzen handelt.
- 10 3. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:
 - 15 a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit verschiedenen Konzentrationen einer Verbindung, die potentiell die obige Wirkung hat,
 - b) Nachweis einer Abnahme des A β -Peptids bei Säugerzellen, die das Amyloid-A β -Peptid exprimieren.
- 20 4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der Nachweis der Abnahme des A β -Peptids mittels ELISA oder Immunpräzipitation aus Zellkultursystemen erfolgt.

16. Mai 2001

2

5. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:

- 5 (a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit einer sich in Lösung befindenden oder immobilisierten Substanzbibliothek bzw. mit niedermolekularen Substanzen aus Mikroorganismen und/oder Pflanzen,
- 10 (b) bei Verwendung einer sich in Lösung befindenden Substanzbibliothek oder flüssigen niedermolekularen Substanzen Immunpräzipitation des kompetitiven oder nicht-kompetitiven Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplexes aus der Lösung mit Antikörpern, die für APP oder das Fragment davon spezifisch sind oder bei Verwendung einer immobilisierten Substanzbibliothek Freisetzung des Liganden aus dem Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplex durch Zugabe von Kupfersalzen,
- 15 (c) Identifikation des Liganden, und
- (d) Selektion von Liganden, die nach Bindung an die Kupferbindungsstelle von APP eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben,
- 20 wobei wahlweise Schritt (d) auch vor Schritt (c) erfolgen kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei Schritt (d) die Inkubation von stabil mit humanem APP695 transfizierten Säugerzellen mit dem aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern umfaßt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei Schritt (d) die Verabreichung des aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden an transgene Säuger, die das humane Amyloid-A β -Peptid exprimieren, umfaßt, die Gewinnung einer Probe aus dem ZNS oder dem Blut und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHUESSLER, A.
HUBER & SCHUESSLER
Patentanwälte
Truderinger Strasse 246
81825 München
ALLEMAGNE

Huber & Schuessler
Patentanwälte

03. APR. 2001

Frist: 2.5.01

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED
(Regel 66 PCT)

kon. 62

Absendeterminum (Tag/Monat/Jahr)		02.04.2001
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B 1824 Wd		ANTWORT FÄLLIG innerhalb von 1 Monat(en) und 15 Tagen ab obigem Absendeterminum
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693	Internationales Anmeldeterminum (Tag/Monat/Jahr) 01/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K39/00		
Anmelder BEYREUTHER, Konrad		

- Dieser Bescheid ist der erste schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde
- Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Grundlage des Bescheides
- ☐ Priorität
- ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- Der Anmelder wird aufgefordert, zu diesem Bescheid Stellung zu nehmen

Wann? Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

Wie? Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

Dazu: Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.

- Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 03/07/2001.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde:

Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer

Peris Antoli, B

Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung)
Hundt, D
Tel. +49 89 2399 8042



Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

SCHRIFTLICHER BESCHEID

I. Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht"*):

Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/6-6/6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

SCHRIFTLICHER BESCHEID

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- | | |
|----------------------------------------|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen, | Blatt: |

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden und werden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-4 (teilweise); 5-9 (teilweise).

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (genaue Angaben):

☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 5-9 (teilweise) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (genaue Angaben):
siehe Beiblatt

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-4 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Es kann kein schriftliches Gutachten erstellt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

SCHRIFTLICHER BESCHEIDInternationales Aktenzeichen **PCT/DE00/00693****IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/IPEA/405) hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern:
siehe Beiblatt

3. Daher wurde zur Erstellung dieses Bescheids eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☒ alle Teile.
☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ansprüche 1-3 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ansprüche |

2. Unterlagen und Erklärungen;
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

1. Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D1 = Hesse L. ET AL.: FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994) VOL. 349, NO. 1, PP. 109-116., XP000929645

D2 = MARTINDALE, The Extra Pharmacopela; 31. Ausgabe; 1996; Seiten 1396-1396.

1.1 D2 wurde im Internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments liegt bei.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

2. Die internationale vorläufige Prüfungsbeauftragte ist der Meinung, daß die vorliegende Anmeldung die folgenden verschiedenen Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen beansprucht, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbundenen sind (Regel 13.1 PCT):

(1) Kupferagonisten, die an Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursor-proteins (APP) binden und die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptides (A β) hemmen. Arzneimittel enthaltend solcher Kupferagonisten. Verwendung solcher Kupferagonisten zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Identifikation solcher Kupferagonisten. [Ansprüche 1-9 teilweise].

(2) Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen aber nicht an die Kupferbindungsstelle des APP binden (z.B. Zn-Ionen^(*)). Arzneimittel enthaltend solcher Substanzen. Verwendung solcher Substanzen zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Identifikation solcher Substanzen. [Ansprüche 1-9 teilweise].

(*) Es wird angemerkt, daß gemäß D1 (siehe Zusammenfassung und S.109, 1. Spalte, Z. 5-6 von unten) Cu(II) und Zn(II) an verschiedenen Stellen des APP binden.

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

3. Die Begründung für den obengenannten Einwand ist folgende:

3.1 Die allgemeine Idee, die die vorgenannten Gruppen von Erfindungen miteinander verbindet, ist die "Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit mit Substanzen, die die Freisetzung des Aβ hemmen zur". Diese Idee ist nicht neu, da wie in der vorliegende Anmeldung angegeben (siehe S. 2 letzter Zeile bis S. 3 S. 4), diese Art der Behandlung bereits bekannt ist.

4. Gemäß Regel 68.1 wurde jedoch beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

5. Wie im internationalen Recherchenbericht dargelegt (siehe weiteren Angaben in PCT/ISA/210), wurde die Recherche der Ansprüche 1-4 nur auf Zn-Ionen und deren Verwendung gerichtet.

5.1 Gemäß Regel 66.1(e) PCT, kann für den nicht recherchierten Gegenstand kein Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.

5.2 Für die Erstellung dieses Bescheides sind die Ansprüche 1-4 daher so gelesen worden als ob sie auf Zn-Ionen (oder Präparate davon) und deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit beschränkt wären.

6. Anspruch 7 enthält alle Merkmale des Anspruchs 5 und ist daher als von letzterem abhängig gelesen worden.

6.1 Der Anspruch 5 und seine abhängigen Ansprüche 6-9 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT, weil ein Teil von ihren Gegenstand durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt wird (siehe unten).

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

- 6.2 Wie in der Anmeldung behauptet und durch die technischen Angaben der Beschreibung gestützt, wurde gefunden, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen, die das humane A β exprimieren, eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des APP ausübt.
- 6.3 Es kann daher angenommen werden, daß Kupferagonisten; d.h. Substanzen, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden und ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des A β ausüben, für die Behandlung bzw. Prävention der Alzheimer Krankheit verwendet werden könnten. Die Identifikation solcher Kupferagonisten wäre daher wünschenswert.
- 6.4 Die Ansprüche 5-9 sind jedoch, zum Teil, auf die Identifikation von Substanzen gerichtet, welche nicht an die Kupferbindungsstelle des APP, sondern an anderen Stellen des APP binden, und ebenfalls die Freisetzung des A β hemmen.
- 6.5 Angesichts der Breite des o.g. Gegenstandes, besteht Grund zu der Annahme, das die Identifikation der o.g. Substanzen durch Anwendung routinemäßiger Experimentierverfahren (z.B. durch Anwendung der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 5 dargelegten Schritte), unzumutbare Experimente erfordern würde, sodaß der Fachmann nicht in der Lage wäre, ohne erfinderisches Zutun, die Erfindung im gesamten beanspruchten Bereich auszuführen.
- 6.6 Da die Beschreibung keine genaueren Angaben enthält, die die Identifikation der o.g. Substanzen ohne unzumutbare Experimente ermöglichen würde, ist der o.g. Gegenstand der Ansprüche 5-9 durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt.
7. Aufgrund des vorgenannten Einwands, kann für den Gegenstand der Ansprüche 5-9 kein vollständiges Gutachten über Neuheit, erfindersche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.
8. Für die Erstellung dieses Bescheides, sind die Ansprüche 5-9 so gelesen worden, als ob sie auf die Identifikation von Kupferagonisten beschränkt wären, welche an die Kupferbindungsstelle des APP binden und die Freisetzung des A β hemmen.

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

9. Der unabhängige Anspruch 5, gelesen wie oben dargelegt, erfüllt weiterhin nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT, weil Schritt (b) dieses Anspruchs nicht definiert ist.
- 9.1 Um diesen Einwand zu beseitigen sollte der Anspruch 5 klar darlegen, das der Nachweis einer Abnahme des A β -Protein bei Säugerzellen, die das humane Amyloid-A β -Peptid (A β) exprimieren, stattfindet (siehe Punkt 6.2. oben).
10. Der Anspruch 7 enthält alle Merkmale des Anspruchs 5 und ist daher nicht richtig als ein von letzterem abhängiger Anspruch formuliert (Regel 6.4 PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

11. Die Ansprüche 1-3 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art 33(2) PCT, weil ihr Gegenstand nicht neu ist (siehe unten).
- 11.1 D2 (siehe S. 1396-1396: "Uses and administration") offenbart Zn-Präparate und deren Verwendung in Medizin. D2 ist daher neuheitschädlich für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-3. [Es wird angemerkt, daß außer für die "erste medizinische Indikation" ein Produkt nur durch seine Bestandteile und nicht durch den zu erreichenden Effekt definiert wird].
12. Der Gegenstand des Anspruchs 4 ist als neu und erfinderisch anzusehen, weil die Verwendung von Zn-Ionen zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit von dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik weder offenbart noch nahelegt wird. [Im Beispiel 3 der Anmeldung wird gezeigt, daß Zn(II) die Freisetzung von A β aus Zellen hemmt, die das A β exprimieren].
- 12.1 Anspruch 4 erfüllt somit die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT.

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

13. Die Ansprüche 5-9, gelesen wie im Punkt 8 oben, und unter der Voraussetzung, daß der vorgenannten Klarheitseinwand (siehe Punkt 9 oben) beseitigt wird, erfüllen auch die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT, weil ihr Gegenstand neu und erfinderisch ist (siehe unten).

Neuheit:

- 13.1 Ein Verfahren zur Identifikation von Kupferagonisten gekennzeichnet durch
- (a) Inkontaktbringen eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments von APP mit einem potentiellen Kupferagonist, und
 - (b) Nachweis einer Abnahme des A β bei Säugerzellen, die das A β exprimieren,
- ist dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik nicht zu entnehmen.

Erfinderische Tätigkeit:

- 13.2 Dem Gegenstand der vorliegenden Ansprüchen 5-9 liegt der Erkenntnis zugrunde, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen, die das humane A β exprimieren, eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des APP ausübt. Dies führt zu der berechtigten Annahme, daß Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden und ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des A β ausüben, für die Behandlung bzw. Prävention der Alzheimer Krankheit verwendet werden könnten.

- 13.3 Die vorgenannte Erkenntnis wird durch den im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik keineswegs nahelegt.

- 13.4 Die Identifikation der o.g. Kupferagonisten (durch an sich routinemäßiger Experimentiervorgang, z.B. durch Anwendung der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 5 dargelegten Schritte) stellt daher einen Beitrag zum Stand der Technik dar.

14. Die Ansprüche 1-9 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

15. WO-A-99 45907 (Prioritätsdatum: 11.03.98; Anmeldedatum: 11.03.99;
Veröffentlichungsdatum: 16.09.99).

WO-A-00 28331 (Prioritätsdatum: 12.11.98; Anmeldedatum: 12.11.99;
Veröffentlichungsdatum: 18.05.00).

WO-A-99 21886 (Prioritätsdatum: 24.10.97; Anmeldedatum: 23.10.98;
Veröffentlichungsdatum: 06.05.99).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 08 JUN 2001

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B 1824 Wd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 03/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K39/00		
Anmelder BEYREUTHER, Konrad		


1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 22/09/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Peris Antoli, B Tel. Nr. +49 89 2399 8476



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-7 eingegangen am 16/05/2001 mit Schreiben vom 16/05/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/6-6/6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☒ Ansprüche Nr. 1-7 (teilweise); 1-2 (gewerbliche Anwendbarkeit).

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-2 (gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 3-7 (teilweise) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-2 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
 - ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
 - ☐ erfüllt ist
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
 - ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-7 (teilweise)
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-7 (teilweise)
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	3-7; 1-2 (siehe Beiblatt)
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00693

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

1. Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D1 = Hesse L. ET AL.: FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994) VOL. 349, NO. 1, PP. 109-116.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

2. Die internationale vorläufige Prüfungsbeauftragte ist der Meinung, daß die vorliegende Anmeldung die folgenden verschiedenen Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen beansprucht, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbundenen sind (Regel 13.1 PCT):

- (1) Verwendung von Kupferagonisten, die an Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursor-proteins (APP) binden und die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptides (A β) hemmen zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Identifikation solcher Kupferagonisten. **[Ansprüche 1-7 teilweise]**.
- (2) Verwendung von Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen aber nicht an die Kupferbindungsstelle des APP binden^(*) (z.B. Zn-Ionen^(**)) zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit. Identifikation solcher Substanzen. **[Ansprüche 1-7 teilweise]**.

^(*)Es wird angemerkt, daß die Beschreibung keine genaue Definition von Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen enthält, und daß die auf S. 4, Z. 15-21 der Beschreibung angegebene Definition von Kupferagonisten lediglich ein Beispiel solcher Substanzen ist.

^(**)Es wird ferner angemerkt, daß gemäß D1 (siehe Zusammenfassung und S.109, 1. Spalte, Z. 5-6 von unten) Cu(II) und Zn(II) an verschiedenen Stellen des APP binden.

3. Die Begründung für den obengenannten Einwand ist folgende:

- 3.1 Die allgemeine Idee, die die vorgenannten Gruppen von Erfindungen miteinander

verbindet, ist die "Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit mit Substanzen, die die Freisetzung des A β hemmen zur". Diese Idee ist nicht neu, da wie in der vorliegende Anmeldung angegeben (siehe S. 2 letzter Zeile bis S. 3 S. 4), diese Art der Behandlung bereits bekannt ist.

4. Gemäß Regel 68.1 wurde jedoch beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

5. Wie im internationalen Recherchenbericht dargelegt (siehe weiteren Angaben in PCT/ISA/210), wurde die Recherche der ursprünglichen Ansprüche 1-4, welche Basis für die vorliegenden Ansprüche 1 und 2 bilden, nur auf Zn-Ionen und deren Verwendung gerichtet.
 - 5.1 Gemäß Regel 66.1(e) PCT, kann für den nicht recherchierten Gegenstand kein Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.
 - 5.2 Für die Erstellung dieses Berichts sind die Ansprüche 1 und 2 daher so gelesen worden als ob sie auf die Verwendung von Zn-Ionen (oder Präparate davon) zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit beschränkt wären.
6. Der Anspruch 3 und seine abhängigen Ansprüche 4-7 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT, weil ein Teil von ihren Gegenstand durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt wird (siehe unten).
 - 6.1 Wie in der Anmeldung behauptet und durch die technischen Angaben der Beschreibung gestützt, wurde gefunden, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen, die das humane A β exprimieren, eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des APP ausübt.

- 6.2 Es kann daher angenommen werden, daß Kupferagonisten; d.h. Substanzen, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden und ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des A β ausüben, für die Behandlung bzw. Prävention der Alzheimer Krankheit verwendet werden könnten. Die Identifikation solcher Kupferagonisten wäre daher wünschenswert.
- 6.3 Die Ansprüche 3-7 sind jedoch, zum Teil, auf die Identifikation von Substanzen gerichtet, welche nicht an die Kupferbindungsstelle des APP, sondern an anderen Stellen des APP binden, und ebenfalls die Freisetzung des A β hemmen.
- 6.4 Angesichts der Breite des o.g. Gegenstandes, besteht Grund zu der Annahme, das die Identifikation der o.g. Substanzen durch Anwendung routinemäßiger Experimentierv Verfahren (z.B. durch Anwendung der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 3 dargelegten Schritte), unzumutbare Experimente erfordern würde, sodaß der Fachmann nicht in der Lage wäre, ohne erfinderisches Zutun, die Erfindung im gesamten beanspruchten Bereich auszuführen.
- 6.5 Da die Beschreibung keine genaueren Angaben enthält, die die Identifikation der o.g. Substanzen ohne unzumutbare Experimente ermöglichen würde, ist der o.g. Gegenstand der Ansprüche 3-7 durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt.
7. Aufgrund des vorgenannten Einwands, kann für den Gegenstand der Ansprüche 3-7 kein vollständiges Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.
8. Für die Erstellung dieses Berichts, sind die Ansprüche 3-7 so gelesen worden, als ob sie auf die Identifikation von Kupferagonisten beschränkt wären, welche an die Kupferbindungsstelle des APP binden und die Freisetzung des A β hemmen.
9. Die Ansprüche 1 und 2 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

10. Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 ist als neu und erfinderisch anzusehen, weil die Verwendung von Zn-Ionen zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit weder von dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik offenbart noch durch ihn nahelegt wird. [Im Beispiel 3 der Anmeldung wird gezeigt, daß Zn(II) die Freisetzung von A β aus Zellen hemmt, die das A β exprimieren].
- 10.1 Die Ansprüche 1 und 2 erfüllen somit die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT.
11. Die Ansprüche 3-7, gelesen wie im Punkt 8 oben erfüllen auch die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT, weil ihr Gegenstand neu und erfinderisch ist (siehe unten).

Neuheit:

- 11.1 Ein Verfahren zur Identifikation von Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden, gekennzeichnet durch
- (a) Inkontaktbringen eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments von APP mit einem potentiellen Kupferagonist, und
 - (b) Nachweis einer Abnahme des A β bei Säugerzellen, die das A β exprimieren,
- ist dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik nicht zu entnehmen.

Erfinderische Tätigkeit:

- 11.2 Dem Gegenstand der vorliegenden Ansprüchen 3-7 liegt der Erkenntnis zugrunde, daß die Zugabe von Kupfer (II) bei Säugerzellen, die das humane A β exprimieren, eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des APP ausübt. Dies führt zu der berechtigten Annahme, daß Kupferagonisten, die an die Kupferbindungsstelle des APP binden und ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des A β ausüben, für die Behandlung bzw. Prävention der Alzheimer Krankheit verwendet

werden könnten.

- 11.3 Die vorgenannte Erkenntnis wird durch den im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik keineswegs nahelegt.
- 11.4 Die Identifikation der o.g. Kupferagonisten (durch an sich routinemäßiger Experimentiervorgang, z.B. durch Anwendung der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 3 dargelegten Schritte) stellt daher einen Beitrag zum Stand der Technik dar.
12. Die Ansprüche 3-7 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.
13. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 und 2 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

14. WO-A-99 45907 (Prioritätsdatum: 11.03.98; Anmeldedatum: 11.03.99; Veröffentlichungsdatum: 16.09.99).

WO-A-00 28331 (Prioritätsdatum: 12.11.98; Anmeldedatum: 12.11.99; Veröffentlichungsdatum: 18.05.00).

WO-A-99 21886 (Prioritätsdatum: 24.10.97; Anmeldedatum: 23.10.98; Veröffentlichungsdatum: 06.05.99).

Amtl. Aktenzeichen: PCT/DE00/00693

Anmelder: Professor Dr. Dr. Konrad Beyreuther
Dr. Gerd Multhaupt

Unser Zeichen: B 1824 - sch / st

Neue Patentansprüche

1. Verwendung eines Kupferagonisten der dadurch gekennzeichnet ist, daß er an die Kupferbindungsstelle des Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids verringert oder verhindert zur Prävention oder Behandlung der Alzheimer Krankheit.
5
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem Kupferagonisten um divalente Metallionen, Oloopeptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide, Nukleotidanaloga, chemische Substanzbibliotheken oder niedermolekulare Naturstoffe aus Mikroorganismen bzw. Pflanzen handelt.
10
3. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:
15
 - a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit verschiedenen Konzentrationen einer Verbindung, die potentiell die obige Wirkung hat,
 - b) Nachweis einer Abnahme des A β -Peptids bei Säugerzellen, die das Amyloid-A β -Peptid exprimieren.
20
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der Nachweis der Abnahme des A β -Peptids mittels ELISA oder Immunpräzipitation aus Zellkultursystemen erfolgt.

5. Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten, der an die Kupferbindungsstelle von APP bindet und/oder eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausübt, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist:

(a) Inkontaktbringen von APP oder eines die Kupferbindungsstelle tragenden Fragments davon mit einer sich in Lösung befindenden oder immobilisierten Substanzbibliothek bzw. mit niedermolekularen Substanzen aus Mikroorganismen und/oder Pflanzen,

(b) bei Verwendung einer sich in Lösung befindenden Substanzbibliothek oder flüssigen niedermolekularen Substanzen Immunpräzipitation des kompetitiven oder nicht-kompetitiven Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplexes aus der Lösung mit Antikörpern, die für APP oder das Fragment davon spezifisch sind oder bei Verwendung einer immobilisierten Substanzbibliothek Freisetzung des Liganden aus dem Kupferbindungsstelle/Liganden-Komplex durch Zugabe von Kupfersalzen,

(c) Identifikation des Liganden, und

(d) Selektion von Liganden, die nach Bindung an die Kupferbindungsstelle von APP eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung des Amyloid-A β -Peptids ausüben,

wobei wahlweise Schritt (d) auch vor Schritt (c) erfolgen kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei Schritt (d) die Inkubation von stabil mit humanem APP695 transfizierten Säugerzellen mit dem aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern umfaßt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei Schritt (d) die Verabreichung des aus den Schritten (a) bis (c) erhaltenen Liganden an transgene Säuger, die das humane Amyloid-A β -Peptid exprimieren, umfaßt, die Gewinnung einer Probe aus dem ZNS oder dem Blut und die Bestimmung der Produktion des Amyloid-A β -Peptids mit polyclonalen oder monoclonalen Antikörpern.

09/914770

B 1824

Amended Claims

1. Use of the copper agonist which is characterized in that it binds to the copper binding site of the amyloid precursor protein (APP) and/or reduces or prevents the release of the amyloid A β peptide for the prevention or treatment of Alzheimer's disease.
2. Use according to claim 1, wherein the copper agonists are divalent metal ions, oligopeptides, oligonucleotides, oligosaccharides, nucleotide analogs, chemical substance libraries or low molecular natural substances from microorganisms or plants.
3. A method of identifying a copper agonist which binds to the copper binding site of APP and/or exerts an inhibitory effect on the release of the amyloid A β peptide, which is characterized by the steps of:
 - (a) contacting APP or a fragment thereof carrying the copper binding site with various concentrations of a compound which potentially has the above effect,
 - (b) detecting a decrease of the A β protein in mammals expressing the amyloid A β peptide.
4. The method according to claim 5, wherein the decrease of the A β peptide is detected by means of ELISA or immunoprecipitation from cell culture systems.
5. The method of identifying a copper agonist which binds to the copper binding site of APP and/or exerts an

inhibitory effect on the release of the amyloid A β peptide which is characterized by the steps of:

- (a) contacting of APP or a fragment thereof carrying the copper binding site with a dissolved or immobilized substance library or with low molecular substances from microorganisms and/or plants,
 - (b) when a dissolved substance library or liquid low molecular substances are used immunoprecipitation of the competitive or non-competitive copper binding site/ligand complex from the solution with antibodies specific to APP or the fragment thereof or, when an immobilized substance library is used, release of the ligand from the copper binding site/ligand complex by the addition of copper salts,
 - (c) identification of the ligand, and
 - (d) selection of ligands which after binding to the copper binding site of APP exert an inhibitory effect on the release of the amyloid A β peptide, wherein step (d) can optionally precede step (c).
6. The method according to claim 5, wherein step (d) comprises the incubation of mammalian cells stably transfected with APP695 with the ligand obtained from steps (a) to (c) and the determination of the production of the amyloid A β peptide with polyclonal or monoclonal antibodies.
7. The method according to claim 5, wherein step (d) comprises the administration of the ligand obtained from steps (a) to (c) to transgenic mammals which express the human amyloid A β peptide, the collection of

a sample from the CNS or the blood and the determination of the production of the amyloid A β peptide with polyclonal or monoclonal antibodies.

WEITERE ANGABEN

PCT/SA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: Teil 1-4

Metallion als Kupferagonist der an das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert. Arzneimittel enthaltend den Kupferagonisten

2. Ansprüche: 5-9

Verfahren zur Identifikation eines Kupferagonisten der and das Amyloid-Precursorprotein (APP) bindet und/oder die Freisetzung des Amyloid AB-Peptids verringert oder verhindert.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-4

Die geltenden Patentansprüche 1-4 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf Verbindungen jeweils charakterisierten durch erstrebenswerte Eigenheiten oder Eigenschaften, nämlich "Kupferagonist". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche für die erste Erfindung auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verwendung von Zn-Ionen wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind.

Da die übrigen in 2. Anspruch beanspruchten Varianten nicht ausreichend charakterisiert worden sind, und die entsprechende Stütze fehlt, ist eine sinnvolle Recherche für diese Varianten nicht möglich.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K33/30 A61K33/34 A61K33/24 G01N33/68 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 10459 A (UNIV MELBOURNE) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung Seite 21; Ansprüche 15-17; Beispiele 3-6 ---	1-4
X	WO 98 40071 A (GEN HOSPITAL CORP ; BUSH ASHLEY I (US); ATWOOD CRAIG S (US); HUANG) 17. September 1998 (1998-09-17) Seite 41-45; Ansprüche 13-15, 26-29, 31-33; Beispiel 6	1-4
X	Seite 52; Ansprüche 59, 66, 73, 81, 93; Beispiel 3 ---	5-9
P, X	WO 99 45907 A (GEN HOSPITAL CORP) 16. September 1999 (1999-09-16) Zusammenfassung; Ansprüche 16, 21, 25; Beispiel 8 --- -/--	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HESSE, LARS ET AL: "The beta-A4 amyloid precursor protein binding to copper." FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994) VOL. 349, NO. 1, PP. 109-116., XP000929645 Zusammenfassung Seite 109, Spalte 1; Abbildungen 6,7 ---	1-4
X	NOSTRAND: "Zinc(II) selectively enhances the inhibition of coagulation factor XIa by protease Nexin-2/amyloid b protein precursor" THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 78, Nr. 1, April 1995 (1995-04), Seite 43-53 XP000933824 siehe Discussion Zusammenfassung; Abbildung 4 ---	1-4
X,P	BORCHARDT T. ET AL: "Differential effects of zinc on amyloid precursor protein (APP) processing in copper resistant variants of cultured chinese hamster ovary cells" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, XP000933558 siehe Discussion Zusammenfassung; Abbildungen 3,5 ---	1-9
X	LI, Q. X. ET AL: "Proteolytic processing of Alzheimers disease bA4 amyloid precursor protein in human platelets" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 270, Nr. 23, 9. Juni 1995 (1995-06-09), Seiten 14140-14147, XP000929730 siehe Discussion Zusammenfassung Seite 14143, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-4
X	RUSSO T. ET AL: "Fe65 and the protein network centered around the cytosolic domain of the Alzheimer's b-amyloid precursor protein" FEBS LETTERS, Bd. 434, 1998, Seiten 1-7, XP000929646 Zusammenfassung Seite 3; Abbildung 3 --- -/--	1-4

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ERMEKOVA K. S. ET AL: "Proteins implicated in Alzheimer disease. The role of Fe65, a new adapter which binds to b-amyloid precursor protein" MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF NEURONAL PLASTICITY, Bd. 10, 1998, Seiten 161-180, XP000933860 Seite 170 -Seite 172; Abbildungen 5,6 ---	1-4
E	WO 00 28331 A (DU PONT PHARM CO) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Zusammenfassung; Ansprüche 1,19 ---	5-9
X,P	US 5 981 208 A (DREYER ROBERT N ET AL) 9. November 1999 (1999-11-09) Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiel 5 ---	5-9
X,P	WO 99 21886 A (MERCKEN LUC ;CZECH CHRISTIAN (FR); PRADIER LAURENT (FR); REBOUL BE) 6. Mai 1999 (1999-05-06) Zusammenfassung	1-9
X	Seite 35, Zeile 20 -Seite 36, Zeile 6; Ansprüche 24,28,35; Beispiel 6 ---	5-9
X	WO 97 18476 A (UNIV WESTERN AUSTRALIA ;RAMSAY HEALTH CARE PTY LTD (AU); MARTINS R) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung; Ansprüche 1,8,9; Beispiel 1 -----	5-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00693

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9310459	A	27-05-1993	AU	669493 B	13-06-1996
			AU	2926392 A	15-06-1993
			CA	2123211 A	27-05-1993
			DE	69227380 D	26-11-1998
			DE	69227380 T	08-04-1999
			EP	0613560 A	07-09-1994
			JP	7503316 T	06-04-1995
			US	5705401 A	06-01-1998
WO 9840071	A	17-09-1998	AU	6548498 A	29-09-1998
			EP	1007048 A	14-06-2000
WO 9945907	A	16-09-1999	AU	2998199 A	27-09-1999
			EP	1061923 A	27-12-2000
WO 0028331	A	18-05-2000	AU	1618000 A	29-05-2000
US 5981208	A	09-11-1999	AU	3318793 A	14-10-1993
			CA	2086165 A	10-10-1993
			EP	0564946 A	13-10-1993
			IL	105216 A	16-10-1996
			JP	7051096 A	28-02-1995
			MX	9302021 A	31-08-1994
			NZ	247356 A	27-04-1995
WO 9921886	A	06-05-1999	FR	2770217 A	30-04-1999
			AU	3129500 A	14-12-2000
			BR	9813105 A	15-08-2000
			CN	1277616 T	20-12-2000
			EP	1025121 A	09-08-2000
			NO	20002001 A	17-04-2000
			ZA	9809745 A	04-05-1999
WO 9718476	A	22-05-1997	AU	7486096 A	05-06-1997

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl Anspruch 4 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

0.9/91h 770
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

COPY OF PAPERS
ORIGINALLY FILED

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B 1824 Wd	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/00693	International filing date (day/month/year) 01 March 2000 (01.03.00)	Priority date (day/month/year) 03 March 1999 (03.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 33/30		
Applicant BEYREUTHER, Konrad		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 September 2000 (22.09.00)	Date of completion of this report 05 June 2001 (05.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/00693

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-19, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-7, filed with the letter of 16 May 2001 (16.05.2001)
- ☒ the drawings:
 pages 1/6-6/6, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE00/00693

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-7; 1-2

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-2
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See continuation sheet.

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 3-7
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See continuation sheet.

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-2

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/00693

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See continuation sheet.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOXES III and IV

Box III**Non-establishment of opinion with regard to novelty,
inventive step and industrial applicability**

1. As explained in the international search report (see further indications in PCT/ISA/210), the search of the original Claims 1-4, which form the basis for the present Claims 1 and 2, was directed only to Zn ions and their use.
 - 1.1 Under PCT Rule 66.1(e), no opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability can be established for non-searched subject matter.
 - 1.2 Consequently, in order to establish this report, Claims 1 and 2 have been read as if they were restricted to the use of Zn ions (or their preparations) for preventing or treating Alzheimer disease.
3. Claim 3 and its dependent Claims 4-7 do not meet the requirements of PCT Article 6 because part of their subject matter is not adequately supported by the description (see below).
 - 3.1 As stated in the application and supported by the technical indications in the description, it has been discovered that the admixture of copper(II) to mammal cells that express human A β has an inhibiting effect on the release of APP.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/00693

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOXES III and IV

3.2 It can therefore be assumed that copper agonists, that is, substances which bind to the APP copper binding site and likewise have an inhibiting effect on A β release, can be used for treating or preventing Alzheimer disease. The identification of such copper agonists would therefore be desirable.

3.3 However, Claims 3-7 are in part directed to the identification of substances which do not bind to the APP copper binding site but to other APP sites and which likewise inhibit A β release.

3.4 In view of the broadness of the above subject matter, there is reason to assume that the identification of the above-mentioned substances by using standard experimental methods (for example by applying the steps indicated in the characterising part of Claim 3) would require an unacceptably large number of experiments, and therefore a person skilled in the art would not be able to carry out the invention over its entire claimed scope, without being inventive.

3.5 Since the description does not contain more accurate indications which would enable the above-mentioned substances to be identified without an unacceptably large number of experiments, the subject matter of Claims 3-7 is not adequately supported by the description.

4. Owing to the above-mentioned objection, no complete

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOXES III and IV

opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability can be established for the subject matter of Claims 3-7.

5. In order to establish this report, Claims 3-7 have been read as if they were restricted to the identification of copper agonists which bind to the APP copper binding site and inhibit A β release.
6. Claims 1 and 2 concern a subject matter which, in the opinion of the Examining Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no opinion is established with regard to the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

Box IV**Lack of unity of the invention**

1. The International Preliminary Examining Authority is of the opinion that the present application claims the following different inventions or groups of inventions which are not linked by a single general inventive concept (PCT Rule 13.1):
 - (1) Use of copper agonists which bind to the copper binding site of the amyloid precursor protein (APP) and inhibit the release of the amyloid-A β -peptide (A β) in order to prevent or treat Alzheimer disease. Identification of these copper agonists. [Claims 1-7, in part].

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOXES III and IV

(2) Use of substances which inhibit A β release but do not bind to the APP copper binding site (*) (e.g. Zn ions (**)) for preventing or treating Alzheimer disease. Identification of these substances. **[Claims 1-7, in part]**.

(*) It is noted that the description does not contain an exact definition of the substances which inhibit A β release and that the definition of copper agonists on page 4, lines 15-21, of the description, represents only an example of these substances.

(**) It is also noted that according to D1 (see the abstract and page 109, column 1, lines 5-6 from below), Cu(II) and Zn(II) bind to different sites on the APP.

2. The reasons for the above-mentioned objection are as follows:

2.1 The general concept that links the above-mentioned groups of inventions is the "prevention or treatment of Alzheimer disease using substances which inhibit A β release". This concept is not novel since this type of treatment is already known, as indicated in the present application (see page 2, last line to page 3, line 4).

4. However, the Examiner has chosen under PCT Rule 68.1 not to invite the applicant to restrict the claims or pay additional fees.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/00693

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7 (in part)	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7 (in part)	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	3-7; 1-2 (see Box V.2.5)	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following document:

D1: Hesse L. et al.: FEBS (FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES) LETTERS, (1994), Vol. 349, No. 1, pages 109-116.

2. The subject matter of Claims 1 and 2 should be considered novel and inventive because the prior art cited in the search report neither discloses nor suggests the use of Zn ions for preventing or treating Alzheimer disease. [Example 3 of the application shows that Zn(II) inhibits the release of A β by cells which express A β .]

- 2.1 Claims 1 and 2 therefore do not meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

3. Claims 3-7, if read as explained in Box III, point 5, also meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3) because their subject matter is novel and inventive (see below).

Novelty

- 3.1 The prior art cited in the search report does not describe a method for identifying copper agonists which bind to the APP copper binding site, said method being characterised in that
- (a) an APP fragment bearing the copper binding site is brought into contact with a potential copper agonist; and
 - (b) an A β decrease in mammal cells which express A β is detected.

Inventive step:

- 3.2 The subject matter of the present Claims 3-7 is based on the finding that the admixture of copper(II) to mammal cells which express human A β has an inhibiting effect on APP release. This leads to the justified assumption that copper agonists which bind to the APP copper binding site and hence also have an inhibiting effect on A β release could be used for treating or preventing Alzheimer disease.
- 3.3 The prior art cited in the search report does not suggest the above-mentioned finding.
- 3.4 The identification of the above-mentioned copper agonists (by standard experimental methods, for example by the application of the steps indicated in the characterising part of Claim 3) therefore represents a contribution to the prior art.
4. Claims 3-7 meet the requirement of PCT Article 33(4) because their subject matter is industrially applicable.

5. In the PCT Contracting States, there are no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1 and 2 in their present form. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.